# FARMACOLOGÍA CLÍNICA EN AVES COMERCIALES

CUARTA EDICIÓN

Héctor Sumano López
Lilia Gutiérrez Olvera

Mc Graw Hill

# FARMACOLOGÍA CLÍNICA EN AVES COMERCIALES

www.medilibros.com

# FARMACOLOGÍA CLÍNICA EN AVES COMERCIALES

CUARTA EDICIÓN

www.medilibros.com

**Dr. Héctor Salvador Sumano López**
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

**Dra. Lilia Gutiérrez Olvera**
Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Universidad Nacional Autónoma de México

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA
MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI
SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

*Director editorial:* Javier de León Fraga
*Editor sponsor:* Gabriel Romero Hernández
*Corrección de estilo:* Luz Elena Pereyra Rodríguez
*Composición y formación:* María Elena Amaro Guzmán
*Diseño de portada:* Francisco López

**NOTA**

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA EN AVES COMERCIALES

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

DERECHOS RESERVADOS © 2010 respecto a la cuarta edición por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
*A subsidiary of the McGraw-Hill Companies, Inc.*
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C. P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. No. 736

**ISBN: 978-970-10-7077-2**

1234567890 08765432109
Impreso en México Printed in Mexico

The McGraw·Hill Companies

## COLABORADORES

**Dra. Laura Hernández García**
Laboratorios AVIMEX S.A. de C.V.
Bartolache No.1862 1er. piso Col. del Valle
México, D. F. México.
Capítulo 7. *Agua y medicación en la industria avícola*.

**Dra. Yazmín Alcalá Canto**
Departamento de Parasitología,
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
Universidad Nacional Autónoma de México.
Av. Universidad 3000, Delegación Coyoacán,
Ciudad de México, C.P. 04510. México.
Capítulo 9. *Antiparasitarios*.

**Dr. Miguel Ángel Zamora**
PiSA Agropecuaria S.A. de C.V.
Av. España 1840, Colonia Moderna
Guadalajara, Jalisco 44190, México.
Capítulo 15. *Vitaminas como agentes terapéuticos*.

**Dr. Ángel Retana Reyes**
Departamento de Microbiología e Inmunología,
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
Universidad Nacional Autónoma de México.
Av. Universidad 3000, Delegación Coyoacán
Ciudad de México, C.P. 04510. México.
Capítulo 18. *Fundamentos de la inmunización en pollo y gallina*.

**Dr. Carlos A. Vega Saldaña**
Alpharma Animal Health Division.
Boulevard Pípila 1 esq. Conscripto. Col. Manuel Ávila Camacho,
Miguel Hidalgo, México, D. F. México.
Revisión técnica en el capítulo 8, *Promotores del crecimiento*
y capítulo 9, *Antiparasitarios*.

# Prólogo a la cuarta edición

La producción de carne y huevo de aves es una de las industrias más dinámicas y revolucionarias del quehacer veterinario. Para el momento en que se edita esta obra hay más pollo de engorde que seres humanos, y el sacrificio industrial de pollo en el mundo supera la cifra de 700 millones de aves por día, todos los días del año y, además, muestra el más vertiginoso incremento en producción de entre todas las industrias pecuarias. La producción anual de carne de pollo en el mundo rebasa las 65 000 000 de toneladas. Tan sólo en México se produjeron 2 803 727 toneladas de carne de pollo en 2008, colocando a nuestro país en el quinto lugar a nivel mundial si consideramos a la Comunidad Europea como una sola entidad; muy por encima de los demás cárnicos, y aunque la producción de pavo aún no alcanza esos niveles, llegó en ese año a 13 840 toneladas y continúa en aumento. Ocurre lo mismo con la producción de huevo, misma que ronda las tres millones de toneladas por año y que registra un crecimiento que oscila entre 5 y 6% anual en todas estas actividades. Lo anterior se traduce en que 6 de cada 10 kg de productos pecuarios que consumen los mexicanos son carne de ave y huevo. Con el inevitable crecimiento de la población humana es evidente que esta tendencia seguirá y, de hecho, ya se percibe una carrera de estrechos márgenes entre la producción de estas proteínas y las demandas de una población hambrienta.

Con la migración de la población a las ciudades, el nuevo *Homo urbanis* ha olvidado su vínculo con el alimento y a menudo no se detiene a pensar en el origen y el esfuerzo que hacen esos "otros" de sus congéneres para poner carne de pollo, pavo o huevo en su mesa. La tarea es enorme y altamente tecnificada. *Farmacología clínica en aves comerciales*, 4ª edición, contribuye de manera decisiva en dar atención a un crucial aspecto de la titánica labor de producir aves comerciales: la farmacología, el arte de medicar. Las aves, por supuesto, tienen grandes diferencias con los mamíferos, y la administración de medicamentos debe ser estudiada a fin de aplicarla con las reservas correspondientes y de la manera más adecuada posible. Lo mismo ocurre con el uso de desinfectantes, el control de vectores diversos (moscas, ratas, otras aves), la administración de vacunas, antiparasitarios, vitaminas, promotores del crecimiento, etc. Un pequeño ajuste en la dosis para medicar una parvada, la manipulación de las líneas de agua o de la manera de ofrecer el alimento medicado, variaciones en la temperatura y humedad de la caseta y un sinfín de factores a menudo constituyen la diferencia entre una respuesta clínica adecuada o un desastre financiero. En la presente edición de esta obra se ha hecho una detallada revisión y compilación de información dispersa derivada de estudios por todo el mundo, a la cual los autores han agregado datos generados a partir de su propia investigación. El resultado es un texto que fortalece el vínculo que existe entre la cotidiana generación de información científica y el quehacer abrumador de los veterinarios especialistas en clínica y producción avícola.

Los estrechos márgenes de ganancia de las industrias avícolas las han impulsado hacia la eficiencia y búsqueda de reducción de sus costos de producción. Todo ello, aunado a la notable disponibilidad de químicos y fármacos en el mercado mundial, establecen un escenario único en la historia de la humanidad: múltiples opciones de genéricos y químicos para el especialista en avicultura. Esta realidad motivó a los autores a presentar capítulos novedosos para una obra de este tipo, entre los cuales se encuentran la farmacovigilancia, las bioequivalencias, las maneras de mejorar la biodisponibilidad de fármacos en aves, promotores del crecimiento y cómo cuidar los residuos de farmoquímicos de origen avícola. También se presenta un capítulo de terapias médicas alternativas, naturales, distintas a las sustancias y químicos habituales, tanto por la necesidad de ofrecer productos menos expuestos a fármacos, como por su potencial impacto en la productividad.

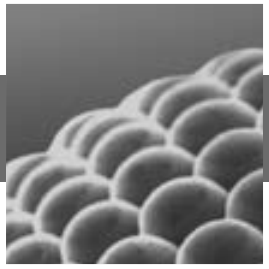
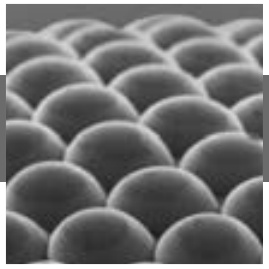
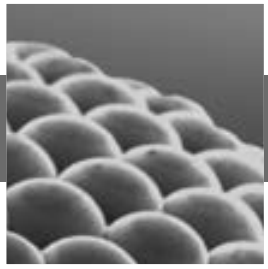
Rematamos estas líneas con una enérgica protesta dirigida hacia todas aquellas personas poco informadas que, sin contar con un conocimiento de fondo, condenan y satanizan al huevo y a la carne de pollo: ni el primero es el alimento que genera más colesterol en comparación con cualquier otro ni el pollo contiene "hormonas" implantadas o suplementadas en ninguna forma. Ambas son fuentes alimenticias en extremo limpias y saludables, carentes de residuos de farmacoquímicos dañinos. Baste saber que un solo cigarrillo tiene más tóxicos para quien lo consume y cualquiera que se halle cerca e inhale el humo, que toda una vida de consumir pollo y huevo producido en la moderna industria avícola mundial.

# Contenido


**1** Farmacocinética en aves ..... 1
**2** Consideraciones prácticas y farmacológicas para la medicación con antibacterianos en avicultura ..... 25
**3** Familias antibióticas ..... 54
**4** Resistencias bacterianas ..... 97
**5** Bioseguridad ..... 217
**6** Desinfección en avicultura ..... 253
**7** Agua y medicación en la industria avícola ..... 316
**8** Promotores del crecimiento ..... 351
**9** Antiparasitarios ..... 377
**10** Bases farmacológicas de la promoción de la biodisponibilidad de antibacterianos en aves ..... 471
**11** Residuos de fármacos en pollo, gallina y huevo ..... 489
**12** Bases farmacológicas del tratamiento del estrés calórico en aves ..... 505
**13** Alternativas terapéuticas en la avicultura ..... 523
**14** Bioequivalencias ..... 536
**15** Vitaminas como agentes terapéuticos ..... 549
**16** Antimicóticos en aves ..... 579
**17** Farmacovigilancia en la avicultura ..... 586
**18** Fundamentos de la inmunización en pollo y gallina ..... 602
**19** Manipulación del aparato digestivo de las aves con finalidad preventiva y/o terapéutica ..... 644
**20** Farmacología pulmonar en aves ..... 663

Glosario ..... 679
Índice alfabético ..... 696

# Capítulo 1

# Farmacocinética en aves

## Introducción

El profesional encargado de aplicar medicamentos a las aves requiere conocer una serie de datos básicos sobre farmacología, los cuales se resumen en los conceptos que se explican a continuación.

### Farmacognosia-Farmacia

**¿Qué es? ¿Cómo está preparado un producto farmacéutico?**

Todo fármaco pertenece a una familia cuyos miembros comparten características fisicoquímicas que pueden hacer o no compatibles dos o más productos. Un medicamento se comporta distinto si es una base o una sal sódica, lactobionato, sulfato, etc., ya que varía su solubilidad en agua y en lípidos y, por lo tanto, su farmacocinética (destino de los fármacos en el organismo). Si presenta alguna

similitud química de importancia con otros compuestos, ésta será fuente de información para orientar posibles acciones e interacciones químicas; p. ej., si se menciona que un fármaco es un macrólido (grupo de antibióticos) se remitirá de inmediato a una base débil, cuya tendencia es concentrarse en sitios acídicos, sobre todo al inhibir la síntesis proteica en el momento en que se une con la subunidad ribosomal 50S; entonces evita la translocación del ácido ribonucleico ($RNA_t$). Al observar este proceso, se sabe que actúa sobre bacterias grampositivas con actividad importante sobre micoplasmas y que reacciona con sustancias ácidas, generando interacciones indeseables (β-lactámicos, ácido acetilsalicílico, ácido cítrico, ácido acético, etc.). Para el control de las micoplasmosis se usan de manera habitual eritromicina, tilosina, tilmicosina y roxitromicina, y casi por extensión se sabe que otros miembros de este grupo harán frente a este tipo de padecimientos; v.*gr*., la tilmicosina en dosis de 50 a 200 mg/litro de agua. Si se menciona, p. ej., que se cuenta con un nuevo antibiótico bactericida (aminoglicósido) como la apramicina, se tiene la certeza que se trata de un azúcar poliaminado que se ioniza en mayor medida en el tracto gastrointestinal (TGI) y que es de difícil absorción, por lo que su eficacia a nivel de vías respiratorias es nula.

## ❑ Farmacología clínica

### ¿Para qué sirve un compuesto?

La pregunta que da inicio a este apartado sólo puede responderse de manera situacional, pues se ubica en términos de delicada precisión; p. ej., la gentamicina es un antibiótico utilizado contra bacterias gramnegativas (aunque tiene eficacia notable frente a grampositivas), en especial manejada en avicultura para padecimientos como *Escherichia coli*, cuando se le aplica por vía parenteral y no presenta eficacia alguna para enfrentar a micoplasmas. Cuenta con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 0.5 a 1.6 µg/ml y posee una elevada actividad ante *E. coli*. La gentamicina actúa mejor en pH alcalino y, al igual que las tetraciclinas, se inactiva por sales de calcio y otros iones bivalentes, así como por macromoléculas; por esta razón no tendrá ningún vigor en presencia de pus y otros exudados, limitando su uso junto a sustancias que contengan minerales.

Con base en lo anterior, la pregunta obligada es: ¿el comportamiento de un fármaco *in vitro* es igual al que se presentaría *in vivo*?

El hecho de que una molécula no sea activa *in vivo*, no la hace inútil. Se puede mencionar que, en sus etapas de desarrollo iniciales, las sulfonamidas, para cuyas pruebas *in vitro* se utilizaban medios equivocados de evaluación, presentaban firmeza *in vivo* y casi ninguna actividad *in vitro*. Una década después de reconocerse esta situación análoga se descubrió que algunas sulfonamidas (ptalilsulfatiazol, succinilsulfatiazol, ptalilsulfacetamida) requieren hidrólisis previa para actuar, lo que sólo sucede dentro del organismo. De igual manera es importante considerar que los efectos *in vitro* de la fosfomicina y del tianfenicol son inferiores a los correspondientes efectos *in vivo*.

Se reconocen tres objetivos del uso de antimicrobianos en la industria avícola: terapéutico, profiláctico y promotor de producción. La tendencia más moderna se inclina a utilizar los antimicrobia-

nos sólo como terapéuticos y, en ocasiones, en programas metafilácticos (en la aplicación agresiva de antimicrobianos, ante la sospecha fundada de un brote bacteriano de mayor magnitud); sin embargo, aún deben mejorar mucho los sistemas de manejo e inmunoestimulación inespecífica, para que se descarte el uso profiláctico de antibacterianos en avicultura.

En el **cuadro 1.1** se presentan las principales enfermedades bacterianas de las aves y los medicamentos que pueden considerarse como de elección.

**Cuadro 1.1 Antimicrobianos de elección en diversas enfermedades en aves**

| Sitio | Diagnóstico | Agente causal | Fármacos sugeridos | Fármacos alternativos |
|---|---|---|---|---|
| Tracto respiratorio alto, pulmones, sacos aéreos | Enfermedad respiratoria crónica | *M. gallisepticum* | Eritromicina, fluoroquinolonas, enrofloxacina, lincomicina-espectinomicina, tetraciclinas,[a] tilosina, tilmicosina, tiamulina | Furazolidona, furaltadona, espectinomicina, espiramicina |
| | Enfermedades respiratorias causadas por micoplasmas, aerosaculitis, coriza infecciosa | *M. synoviae*, *M. meleagridis* | Eritromicina, fluoroquinolonas, enrofloxacina, lincomicina-espectinomicina, tetraciclinas,* tilosina, tilmicosina, tiamulina | Amoxicilina<br>Ampicilina<br>Sulfa – TMP (sin efecto con micoplasmas) |
| | Enfermedad crónica respiratoria complicada, colibacilosis | *E. coli* + *M. gallisepticum* | Fluoroquinolonas, enrofloxacina, gentamicina, lincomicina-espectinomicina, tetraciclinas, florfenicol, ceftiofur,** ceftriaxona,** tiamulina | Eritromicina, sulfacloropirazina-trimetroprim, espectinomicina |
| | Cólera aviar | *P. multocida* | Tetraciclinas, ampicilina, amoxicilina, tilosina, tilmicosina, tiamulina | |
| | Tifoidea aviar, paratifoidea, pulorosis | *S. gallinarum* | Fluoroquinolonas, enrofloxacina, furazolidina, gentamicina, florfenicol | Apramicina, espectinomicina, sulfonamidas, sulfacloropiridazina-trimetroprim |
| | Poliserositis infecciosa | *P. antipestifer* | Novobiocina, ormetoprim-sulfametoxina, sulfonamidas | |
| | Sinovitis infecciosa | *M. sinoviae* | Como: *M. gallisepticum* | |
| | Infección por *pseudomonas* | *P. aeruginosa* | Gentamicina o gentamicina + ceftriaxona | |

*Continúa*

**Cuadro 1.1 Antimicrobianos de elección en diversas enfermedades en aves** (*continuación*)

| Sitio | Diagnóstico | Agente causal | Fármacos sugeridos | Fármacos alternativos |
|---|---|---|---|---|
| Tracto respiratorio *(continuación)* | Septicemia, sinovitis | *S. aureus* | Eritromicina, penicilina, amoxicilina, ampicilina | Tetraciclinas, doxiciclina |
| | Hepatitis vibriónica | *Vibrio* sp | Furaltadona, furazolidona, eritromicina, fluoroquinolonas | Oxitetraciclina, doxiciclina |
| Aparato gastrointestinal | Micosis del buche | *Candida albicans* | Nistatina, ketaconazol | Imidazoles, desinfectantes biodegradables en el agua |
| | Hexamintiasis | *Hexamina meleagridis* | Furazolidona, tetraciclinas | Nitroimidazoles |
| | Histomoniasis | *Histomona meleagridis* | Dimetridazol, furazolidona, furaltadona | Nitursol, nitarsona, ronidazol |
| | Leucocitozoonosis | *L. smithi* | Clopidol | |
| | Enteritis necrótica | *C. perfringens* | Bacitracina, lincomicina β-lactámicos, colistina | Virginiamicina, amoxicilina |
| | Enteritis no específica | No definido | Bacitracina, neomicina, nitrofurazona β-lactámicos, sulfatrimetoprim | Furazolidona, apramicina, tetraciclina |

* Incluye clortetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y tetraciclina.
** Prevención de la mortalidad temprana.

## ❑ Farmacodinamia

### ¿Cómo actúa un fármaco?

Esta pregunta define la tendencia racional de la medicina moderna; p. ej., la oxitetraciclina ingresa en la bacteria por medio de transporte activo y en menor proporción por difusión facilitada. Una vez dentro se une al grupo aminoacilo del ácido nucleico (ARN) de transferencia y en pequeña cantidad a la unidad ribosomal 50S, limitando la síntesis proteica al tiempo que inhibe la reproducción bacteriana. Aclarados estos aspectos es posible reconocer que algunas otras tetraciclinas hacen lo mismo y dan elementos para explicar cómo es que la doxiciclina no genera resistencias en la misma magnitud que la oxitetraciclina, puesto que su entrada a la bacteria, al ser un medicamento liposoluble, no requiere de transporte activo. No obstante, se estudia la existencia de mecanismos de reciente descubrimiento en las membranas y paredes de las bacterias, que se encargan de expulsar a los antimicrobianos, con lo que se constituyen como un importante mecanismo de resistencia. El conocimiento de que dos fármacos actúan en el mismo sitio permite deducir que, si se les aplica en conjunto, la interacción puede resultar de poca eficacia, porque pugnan en el mismo sitio de acción; p. ej., la eritromicina actúa en la

subunidad ribosomal 50S y por ningún motivo debe combinarse con tianfenicol, florfenicol, oxitetraciclina, etc., pues el efecto de alguno siempre quedará sometido al de otro.

## ❑ Farmacocinética

### ¿Qué le pasa al medicamento dentro del animal? ¿Cuál es su destino?

Centrarse en estos cuestionamientos nos da la clave de la farmacología moderna y, en particular, de la farmacocinética o estudio de las leyes que median absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos. El conocimiento de esta rama de la farmacología es básico para identificar y resolver problemas frecuentes que se presentan en las granjas. Es común confundir la falta de eficacia con un mal manejo del fármaco o con el desconocimiento sobre cómo mejorar su rendimiento; p. ej., no se puede pretender una acción eficaz de la oxitetraciclina —incluida o mezclada con el alimento de pollo—, ya que la dieta contiene grandes cantidades de calcio, lo que da como resultado una elevada formación de complejos químicos insolubles. Durante la medicación se puede pasar de una absorción de tan sólo 20% de la dosis, hasta 40%, al reducir este mineral en el alimento y utilizar acidificantes, como el ácido acético, propionato o el mismo citrato de calcio, que limita la tasa de quelación. Asimismo, la excreción renal de las tetraciclinas se restringe al añadir a la dieta ácido tereftálico, con lo que se prolonga su vida media y mejora la respuesta clínica. Al proceso en el cual la fracción de la dosis administrada que se encuentra disponible, para lograr un efecto a niveles sistémico y del tejido problema, se define en la farmacocinética como "biodisponibilidad de los medicamentos"; por lo que, sin lugar a dudas, las preguntas planteadas hasta ahora tendrán que resolverse antes de que se dé racionalidad a la medicación antibacteriana de las aves.

## ❑ Toxicología

### ¿Qué daños le puede inducir un fármaco al ave? ¿Cuáles son las repercusiones del mal uso de un producto?

Todo compuesto farmacéutico puede inducir alguna respuesta indeseable: toxicidad directa o indirecta. Un ejemplo es el de los ionóforos, que son tóxicos cuando se administran en dosis inadecuadas o al combinarse con otros fármacos que afectan el metabolismo hepático y evitan su eliminación. Puede mencionarse también a la tiamulina que interviene en el metabolismo de la monensina (y de otros ionóforos) y llega a provocar pérdidas de peso en las aves o un síndrome neurológico letal. Situaciones como éstas hacen pensar que los fármacos son "armas de varios filos" y hay quienes aseguran que mientras enfrentan una enfermedad "dañan" otra función del organismo. Lo cierto es que para aplicar de manera correcta una terapia en aves es necesario tener fundamentos, por lo que deben recordarse algunos conceptos de farmacocinética incluidos en esta obra.

En este sentido debemos recordar también que los residuos de antibacterianos llegan a generar resistencias, tanto en microorganismos de importancia para la salud del ave, como para la salud

pública. Cabe mencionar al respecto el caso de la enrofloxacina, aceptada en 1999 para uso en problemas específicos de las aves por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos y cuyo reconocimiento de uso llevó casi dos décadas. Las razones que retardaron esta decisión se basan en el hecho de que las cepas bacterianas resistentes pueden pasar a los consumidores y provocar que los tratamientos con ciprofloxacina en el hombre se vuelvan ineficaces. Al respecto algunas investigaciones mencionan que *Campylobacter* sp se vuelve resistente después de una sola exposición a fluoroquinolonas, lo que ocasiona casos graves de diarreas en el hombre. No obstante, todos estos aspectos que merecen especial atención son en ocasiones olvidados por los clínicos, quienes en un afán por resolver rápido un problema, administran grandes cantidades de medicamentos, sin considerar que los organismos tienen sus propios tiempos de recuperación y que por lo general no los necesitan.

## ❑ Modelos farmacocinéticos

Dada la complejidad del organismo de las aves se adopta sólo un modelo denominado de dos compartimientos. El modelo de un compartimiento simple NO aplica, pues su ingreso al organismo es directo (como en la vía IV) o transcutáneo en el caso de fármacos altamente liposolubles disueltos en el medio (ver **figura 1.1**).

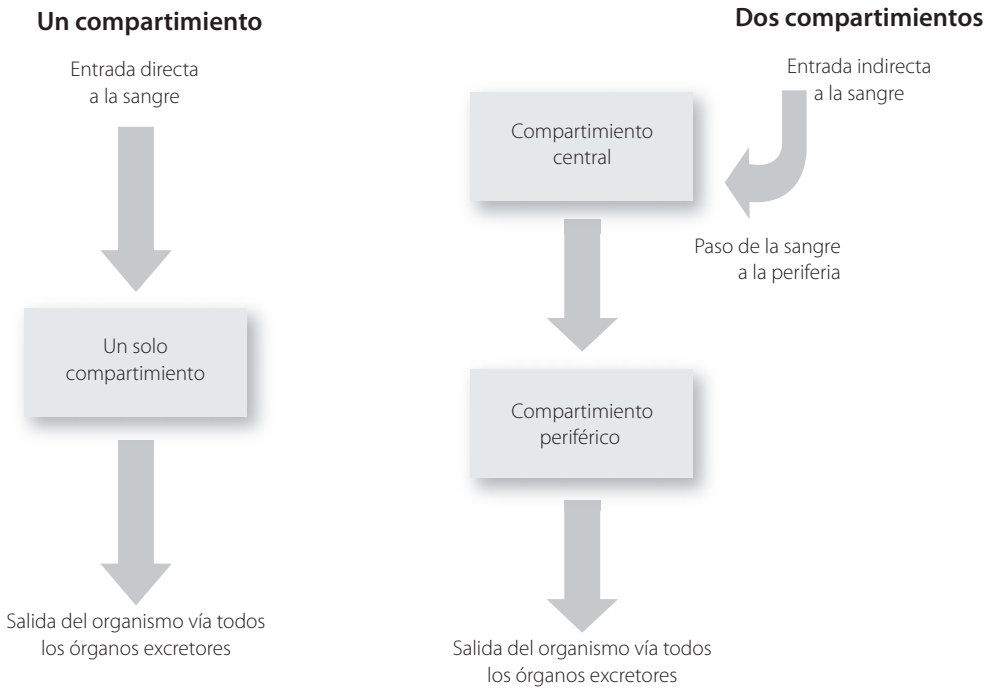



**Figura 1.1** Esquematización de los modelos de un compartimiento simple abierto y de dos compartimientos.

## ❒ Absorción

Para que un fármaco actúe y produzca su efecto sistémico, primero debe ser asimilado y alcanzar concentraciones terapéuticas en el sitio de acción. La absorción es definida como el paso del fármaco de su sitio de aplicación a la sangre, para su distribución sistémica. Dicho proceso está determinado por la solubilidad, la ruta de administración y las características fisicoquímicas del fármaco.

La vía oral (principal mecanismo de administración en la avicultura) conlleva varios pasos, algunos riesgosos, antes de llegar al sitio de acción. El primero implica aplicar los medicamentos en el tinaco, lo que puede presentarse en condiciones desfavorables para quien ejerce la profesión; p. ej., por la exposición al sol, el contacto con aguas duras o contaminadas, la cercanía con tinacos de lámina galvanizada, el manejo calculado y no preciso del producto, la seguridad de realizar combinaciones adecuadas entre medicamentos… Otro obstáculo incluye el sistema de tuberías (p. ej., si se llegara a presentar un mal funcionamiento o un sistema de no restricción del agua, donde el riesgo sería que no se lograra una ingestión similar a una dosis bolo en el caso de medicamentos que lo requieran). Asimismo pueden enfrentarse obstáculos como la influencia fisicoquímica de la ingesta, la presencia de minerales en los alimentos, la inadecuada temperatura del agua, problemas con el pH y aquellas dificultades propias del tubo digestivo: inflamación, tránsito rápido del medicamento, engrosamiento de la pared intestinal, etc.).

Todo lo anterior puede limitar o al menos modificar la absorción de los medicamentos, por lo que hay que asegurar que antes de que el fármaco entre a la circulación sistémica, pase por tres eventos: 1) difusión y transporte a través de la mucosa del tubo gastrointestinal, 2) acceso a la circulación porta y 3) paso por el hígado. Tampoco debe olvidarse que el proventrículo tiene un tiempo de vaciamiento impredecible, es de poca capacidad y su pH es relativamente elevado. Asimismo, recuérdese que el estrés disminuye la motilidad del proventrículo y del TGI en general, alterando los patrones de absorción de medicamentos. Por lo tanto, en las aves el modelo a interpretar es el de dos compartimientos y sólo el de la fracción absorbida.

En cualquier caso, los medicamentos deben pasar de un sitio a otro a través de membranas o barreras. Las membranas tienen, por lo general, características fosfolipídicas, dado que están constituidas por células. El paso a través de estas membranas ocurre de la misma forma o con las mismas leyes que se aplican para procesos como la absorción, distribución, redistribución y excreción de los fármacos.

### *Mecanismos de paso a través de membranas*

- Transporte pasivo por gradientes de concentración (90% de los medicamentos se transportan mediante este mecanismo).
- Transporte activo.
- Transporte facilitado.
- Filtración.
- Pinocitosis-exocitosis.

Es sabido que la absorción intestinal de muchos fármacos involucra mecanismos de difusión pasiva, dentro de los cuales la liposolubilidad es uno de los factores determinantes. No obstante, elementos hidrosolubles como aminoácidos y azúcares pueden moverse a través de las membranas celulares, por medio de transportadores o acarreadores. En la actualidad se sugiere la presencia de cotransportadores monocarboxílicos protonados, ácidos y aniones antiporter, los cuales contribuyen a la absorción intestinal, pH dependiente de ácidos monocarboxílicos, como ácido benzoico, láctico, nicotínico, algunas cefalosporinas y quinolonas. Este tipo de transportadores pH dependientes son de gran importancia para fármacos ácidos débiles, ya que representan un mecanismo alternativo de transporte. (Para detalles en el proceso de absorción véase capítulo 10.)

### *Cinética de orden cero y primer orden*

Los procesos de absorción, distribución, redistribución y excreción pueden realizarse con una cinética de primer orden (que utiliza mecanismo de transporte pasivo), o con una cinética de orden cero (con un mecanismo de transporte activo, saturable). En la primera, las fuerzas de transporte están dadas por la solubilidad de la sustancia a la barrera y por la concentración de dicha sustancia.

Lo anterior favorece que fármacos liposolubles, como el tianfenicol y el florfenicol, tengan una rápida absorción; por lo que entre más concentrados estén, pasarán al otro lado de la barrera con mayor facilidad. Es obvio que al iniciarse el transporte la velocidad será notable, pero su registro se verá reducido al disminuirse la concentración de lo NO transportado. La disolución de los fármacos es también un factor limitante en su absorción, la cual puede aumentarse mediante el uso de sales del fármaco (p. ej., sustituir oxitetraciclina por clorhidrato de oxitetraciclina) o disminuyendo el tamaño de las partículas del principio activo (micronización). Una vez disuelto el fármaco, debe ser estable en el estómago e intestino, por lo que ha de ser lo suficientemente liposoluble para difundirse por la mucosa gastrointestinal y poder llegar a la circulación sistémica. Se espera que un medicamento estable en los fluidos del TGI, y con un alto coeficiente de liposolubilidad y de hidrosolubilidad, sea absorbido casi en su totalidad.

*Ejemplos:* la penicilina V potásica, que es una sal del análogo fenoximetilo de la penicilina G y de alta estabilidad en medios ácidos, tiene la característica de que una gran fracción de la dosis aplicada se absorba a nivel de la mucosa gástrica. La cefalexina es una cefalosporina ácido-estable que en contraste con otras cefalosporinas (cefalzolina y cefalotina) es absorbida de manera satisfactoria en el TGI, en su forma monohidratada. Las sulfas sistémicas (sulfametazina, sulfadiazina, sulfadoxina y sulfametoxazol, que se administran en combinación con trimetoprim) son utilizadas mediante dosificación oral por su elevado grado de absorción a partir del TGI.

En contraste, dentro de este mismo grupo, el succinilsulfatiazol es absorbido con lentitud y por lo tanto no se aplica en infecciones de tipo sistémico. El transporte en la cinética de primer orden se lleva a cabo, en particular, mediante transporte pasivo por gradientes de concentración. Esta forma de desplazamiento de los fármacos se rige por leyes fisicoquímicas simples. La cinética de primer orden es la forma más común de transporte en los sistemas biológicos y se ejemplifica en la

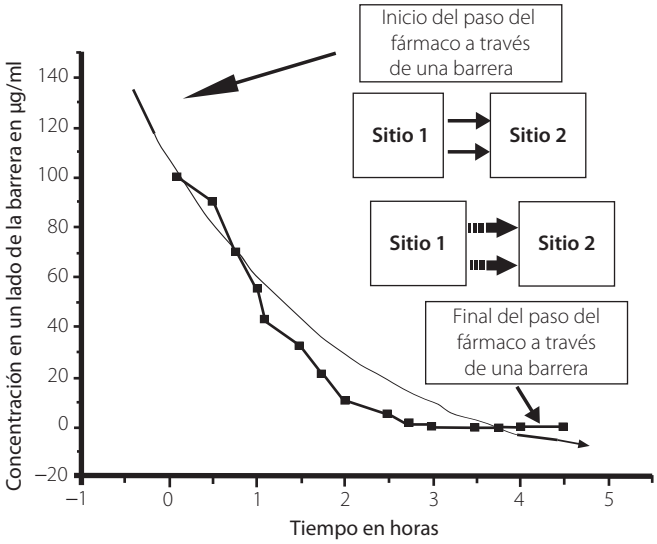



**Figura 1.2** Tendencia del paso de un fármaco hipotético de un lado a otro de una barrera por cinética de primer orden.

**figura 1.2**. Su análisis puede facilitar al clínico la comprensión acerca del comportamiento de los fármacos, por lo que de forma resumida se explica a continuación.

En su mayoría, los medicamentos se comportan en el organismo como bases o ácidos débiles; por lo tanto, no se disocian (ionizan) por completo cuando se encuentran en solución. Su separación se define como el logaritmo negativo de la proporción de fármaco disociado (pKa), muy a la manera de lo utilizado para definir pH (logaritmo negativo de la concentración de hidrogeniones). El pKa de un fármaco está definido por la fórmula de Henderson-Hasselbach:

$$pKa = pH + \text{Log}\,\frac{I}{NI} \text{ para ácidos débiles}$$

o

$$pKa = pH + \log\,\frac{NI}{I} \text{ para bases débiles}$$

Donde I = Fármaco ionizado
NI = Fármaco no ionizado.

Lo anterior quiere decir que encontraremos el pKa de un fármaco cuando la proporción de uno, ionizado o no ionizado, en una solución sea igual. Así, un medicamento puede tener varios pKa, de acuerdo con el número y tipo de grupos reactivos en su molécula, al tiempo que es factible que dentro de un mismo grupo de fármacos exista una gran variedad de valores de pH, como es el caso de las sulfas, dentro de las cuales sus rangos de pKa varían del 6.0 al 10.4. En el **cuadro 1.2** se presentan los valores de pKa de algunos medicamentos usados en aves.

**Cuadro 1.2 Valores de pKa de algunos medicamentos usados en aves**

| Ácidos orgánicos | pKa | Bases orgánicas | pKa |
|---|---|---|---|
| Benzil penicilina G | 2.7 | Tilosina | 7.1 |
| Cloxacilina | 2.7 | Lincomicina | 7.6 |
| Ampicilina | 2.7-7.2 | Eritromicina | 7.6 |
| Cefaloridina | 3.4 | Kanamicina | 8.80 |
| Sulfadimetoxina | 6.1 | | |
| Sulfametazina | 7.4 | | |

De esta fórmula se desprende que el pH modifica el pKa de un fármaco de la siguiente forma:

- Fármaco ácido en pH ácido, tiende a permanecer no ionizado y difunde fuera del medio que lo contiene si es permeable a la barrera.
- Fármaco ácido en pH alcalino, con disposición a ionizarse y a quedarse en el sitio que lo contiene.
- Fármaco alcalino en pH ácido, orientado a ionizarse y a quedarse en el sitio que lo contiene.
- Fármaco alcalino en pH alcalino, propenso a permanecer no ionizado y difunde fuera del medio que lo contiene si es permeable a la barrera.

Para definir la cantidad exacta de un medicamento en dos compartimientos en equilibrio teórico se usan las siguientes fórmulas, derivadas de la ecuación original de Henderson-Hasselbach:

$$\text{Rx/y} = \frac{1 + \text{antilog}^{-(\text{pHx} - \text{pKa})}}{1 + \text{antilog}^{(\text{pHy} - \text{pKa})}} \qquad \text{Rx/y} = \frac{1 + 10^{-(\text{pKa} - \text{pHx})}}{1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pHy})}}$$

para ácidos débiles y para bases débiles, respectivamente.

¿Qué significa en términos prácticos esta relación de disociación? Por ejemplo, una sulfonamida con un pKa de 6.5 se absorberá bien de un sitio acídico y se ionizará y concentrará en un pH alcalino. Por su parte, un macrólido alcalino tenderá a concentrarse en un sitio ácido; el ácido acetilsalicílico no se dispersará fuera del plasma de modo eficiente, pues estará ionizado en el plasma, etcétera.

Por otro lado, los modelos cinéticos de orden cero requieren de gasto de energía, un transportador y pueden llevarse a cabo en contra de gradientes de concentración. Su velocidad de paso será regida por la actividad del sistema de transporte, por lo general enzimático, el cual está sujeto a competir, por la presencia de una molécula de estructura similar. Esta forma de absorción, distribución y excreción es poco común en los eventos farmacológicos cotidianos. Los demás sistemas de transporte aportan poco a la dinámica medicamentosa. De estas consideraciones se pueden desprender dos conceptos muy importantes que el técnico debe mantener en mente:

- Los medicamentos con cinética de primer orden no se acumulan, pues entre más se administra la dosis, más eliminará el organismo. De lo que se desprende que:
  - Una dosis elevada no aumenta el intervalo entre dosis.
  - Los medicamentos tienden a establecer una meseta de concentración después de varias dosis (ver **figura 1.3**).

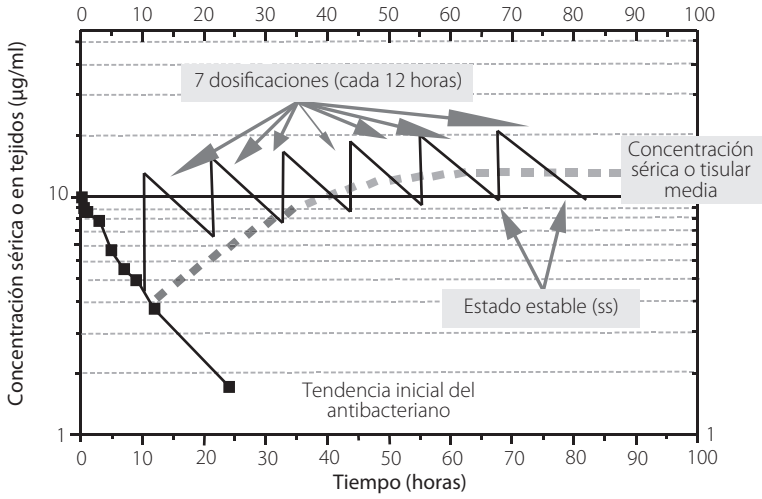



**Figura 1.3** Dosificaciones múltiples de un antibacteriano y con cinética de primer orden —no acumulativa. Se llega al estado estable (ss) con seis o siete dosis.

- Los medicamentos de cinética, de orden cero, tienden a acumularse, pues aunque se administre más medicamento, el organismo siempre eliminará la misma cantidad. De lo que se desprende que:
  - Una dosis elevada SÍ aumenta el intervalo entre dosis.
  - Los medicamentos NO tienden a establecer una meseta de concentración; después de varias dosis, se acumulan y pueden inducir toxicidad (ver **figura 1.4**).

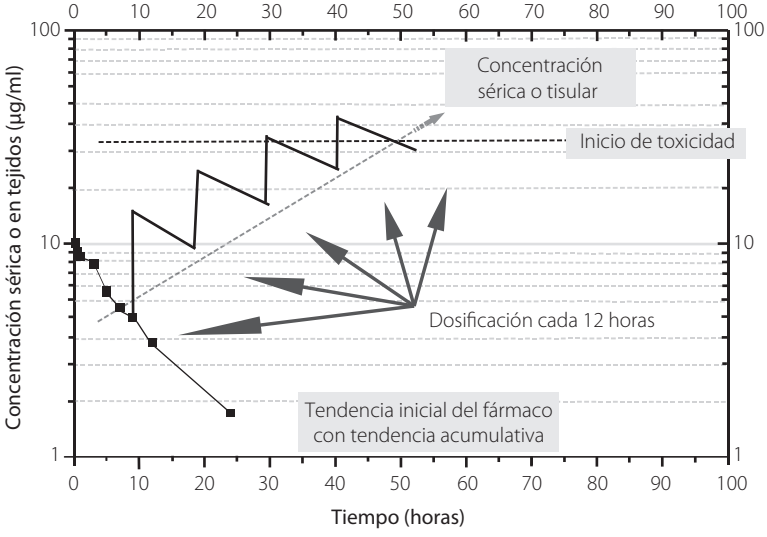



**Figura 1.4** Tendencia acumulativa de un antibacteriano de cinética acumulativa.

## ❒ Biodisponibilidad

Para calcular la biodisponibilidad (F) de un fármaco se determina qué proporción de la dosis administrada, por vía oral, alcanza la circulación sistémica, considerando la aplicación del fármaco por vía intravenosa (IV), con un 100% de absorción (porque no hubo proceso de filtración); p. ej., la biodisponilidad de la amoxicilina trihidratada, en animales en ayuno, es del 60% cuando se le administra en forma directa al proventrículo; cuando la misma amoxicilina se adiciona al agua y se restringe media hora antes de la administración, la biodisponibilidad (F) se reducirá en un 42%; si el mismo producto se mezcla con el alimento, la F será del 20%. Dado que los β-lactámicos requieren de concentraciones plasmáticas elevadas (>4 veces a la CMI), resulta poco aconsejable administrar la amoxicilina trihidratada en el alimento, a menos que se cuente con una formulación especial que proteja al principio activo y evite que se pierda estabilidad. En todos estos casos la vida media fluctúa entre 0.8 y 0.9 h, y sólo se logran concentraciones terapéuticas a dosis de 10 a 20 mg/kg de peso administrados con cautela. Aun así se le usa en premezcla y, aunque se perciba algún efecto benéfico, éste no será el óptimo. En otras palabras el medicamento actúa "a pesar de" y no "gracias a" la intervención del clínico.

Es esencial considerar la biodisponibilidad de un fármaco en la especie particular en la que se le va a utilizar; p. ej., en aves se utilizan antiinflamatorios no esteroideos para diversas situaciones, como la reducción de algunos signos clínicos del estrés calórico, en infestaciones por coccidias y para mantener el consumo de alimento y ganancia de peso durante las enfermedades. Se ha visto que el ibuprofeno, que es de 70 y 80% biodisponible en el hombre, en pollo de engorda sólo alcanza una F de 24%. Por eso se recomienda una dosis de 25 a 30 mg/kg en pollo de engorda, en contraste con los 6 y 8 mg/kg que se usan en el hombre. No se ha definido la farmacocinética de muchos antiinflamatorios no esteroideos en aves, muchos de ellos de uso clínico. Otro ejemplo está dado por la quinolona, ácido pipemídico con una F = 92% en el humano y tan sólo del 27% en pollos. Parte de esta diferencia se debe a la peculiar circulación portal (portorrenal) de los pollos.

Considerar las políticas de aplicación de los fármacos en nuestro país es fundamental para ubicarlos en el contexto internacional. Al respecto es de mencionar que la situación en México y Latinoamérica es desventajosa, en relación con otros países, por ejemplo de Europa y Norteamérica. Para precisar el punto es recomendable observar que en el mundo se ha establecido que los productos genéricos deben ser bioequivalentes, es decir, deben poseer una similitud intrínseca basada en su actividad concentración-tiempo en la matriz biológica adecuada (misma biodisponibilidad y actividad en el sitio de acción). Considerando lo anterior y a consecuencia de la falta de reglamentación sobre el particular en México, se realizó una investigación con seis preparados comerciales de enrofloxacina, de cuyos resultados se obtuvo que ninguno es bioequivalente. Los reportes en la literatura señalan un promedio de 1.5 h en el tiempo necesario para lograr concentraciones plasmáticas máximas ($T_{máx}$); en el estudio realizado se encontraron valores que iban de 0.5 a 3 h. Los efectos de las diferencias encontradas en diversos productos son de gran impacto para establecer tiempos de retiro, dosificación y eficacia clínica. Es relevante considerar que este estudio se realizó con animales sanos y bajo condiciones controladas de dosificación. En condiciones de campo, la dosis

de enrofloxacina no se aplica con tanta precisión como en ensayos experimentales y este hallazgo puede ser aún más aparente. Las bioinequivalencias encontradas en dicha prueba llegan a ser una limitante en la vida comercial de estos antimicrobianos y la ineficacia de alguno puede desprestigiar a todos los productos similares.

## ❑ Volumen de distribución

Una vez establecidas las bases generales del desplazamiento de los fármacos en el organismo, resulta procedente tratar de contestar las siguientes preguntas:

¿En qué proporción se queda el fármaco en la sangre y en cuál se va a los tejidos?
¿Qué tiempo permanece en el organismo?
¿Cada cuándo ha de administrarse?
¿Deben reducirse las dosis para evitar que se acumulen?
¿Con qué velocidad se elimina?

Cuando un fármaco se administra en el alimento para aves se considera que su desplazamiento, una vez absorbido, se realiza sólo en la fase fluida de cada individuo. Por lo tanto, si el ave pesa 700 g tendrá 35 ml de plasma (4 a 6% de su peso); 112 ml de líquido intersticial (15 a 18% de su peso) y 350 ml de fluido intracelular (45 a 50%). Por lo tanto, aun si el 100% de un medicamento se absorbiera por el tubo digestivo y pudiera medirse de inmediato la concentración, tendríamos que considerar que si aún no sale de la sangre, la relación de la dosis administrada entre la concentración obtenida debe dar como resultado el volumen total de plasma. En tal caso la relación se expresa así:

$$\text{Volumen de plasma total} = Dt^* / [\ ]\ plt_o$$

Dt* = dosis total considerando un 100% de absorción
[ ] pl = concentración en plasma
$t_o$ = al tiempo cero teórico (valor teórico que considera 100% de absorción y cero distribución)

No obstante lo anterior, los medicamentos tienden a salir de la circulación (compartimiento central) casi desde que llegan a ella. Esto es, se distribuyen fuera de ruta a un compartimiento periférico. Así, si utilizamos la relación anterior tendremos un valor conocido como volumen aparente de distribución, o lo que es lo mismo:

*La cantidad de fluido no plasmático necesario para diluir al fármaco a la misma concentración que la del plasma.*

El valor obtenido no es un volumen de fluidos estrictamente real en muchos de los casos; es una constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad del fármaco en el organismo con la que se encuentra en el plasma. Esto se ha convertido en un método usual para evaluar el comportamiento de

un medicamento. Para el denominado volumen aparente de distribución central, la relación quedaría de la siguiente manera:

$$\mathbf{Vd_c} = \frac{Dt}{[\ ]pl\ t_o}$$

Al transcurrir el tiempo y cuando la concentración disminuya, aumentarán los litros del $Vd_C$, de manera que será distinto el equilibrio hipotético del fármaco entre el plasma y el resto del organismo ($Vd_C$).

En ocasiones el resultado indicará que el medicamento requiere toda el agua intersticial y gran parte de la celular para diluirse a la misma concentración que la del plasma, es decir:

*Habrá difundido hasta el espacio intracelular,*

o bien, si no se ha elegido el momento del equilibrio adecuado y se requiere toda el agua intersticial, gran parte de la celular y "algo más" para diluirse a la misma concentración que la del plasma:

*Se corre el peligro de sobrestimar el valor del $Vd_C$, ya que la fase de eliminación está avanzada.*

Entonces, si el valor del $Vd_C$ es superior al peso total del ave, puede significar una distribución excepcional, la concentración de un fármaco en algún órgano o tejido, o bien que se ha excretado.

Con la intención de medir el volumen de distribución de un medicamento, considerando toda la fase de distribución, se recurre a la graficación de las concentraciones plasmáticas en el tiempo, como se muestra en la **figura 1.5**.

Para fines de cálculo, es más simple trabajar con una recta que con una curva, por lo que se acostumbra manejar relaciones semilogarítmicas en farmacocinética. Utilizando una relación como la que aparece en la figura 1.5 se puede obtener lo que se conoce como volumen de distribución-área

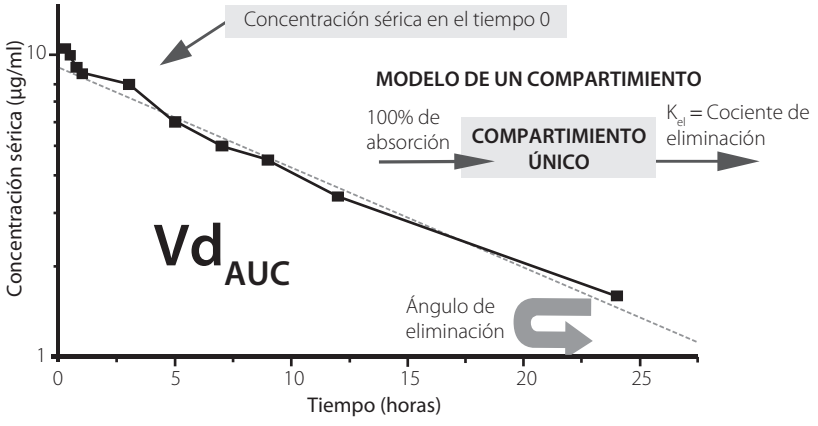



**Figura 1.5** Fase de distribución-eliminación de un antibiótico que se comporta en un individuo con una cinética de un compartimiento. (Administración vía IV.)

($Vd_{AUC}$) cuyas unidades son litros/kg y que al igual que en el caso anterior, representa una constante de proporcionalidad y no un dato de valor absoluto; de hecho su valor más tangible depende de su comparación con otros $Vd_{AUC}$ en la misma especie.

Las siglas AUC representan el área bajo la curva de concentración-tiempo, la cual es proporcional a la exposición sistémica al fármaco, misma que es calculada por medio de un método trapezoidal, con extrapolación a un tiempo infinito. Por sí misma, la AUC es de poca relevancia. Sin embargo, es de gran importancia cuando se compara con las AUC de análogos y para otros cálculos farmacocinéticos. Considerando esta área se puede obtener el $Vd_{AUC}$ con la siguiente ecuación:

$$\mathbf{Vd_{AUC}} = \frac{\text{Log } C_o}{\text{AUC}(\beta)}$$

$C_o$ = concentración máxima extrapolada al tiempo 0
AUC = área bajo la curva de concentración-tiempo
$\beta$ = tangente del ángulo de la curva

En la figura 1.5 se asume que un fármaco se aplicó vía IV y se distribuyó en forma homogénea en el organismo, siguiendo un modelo de un compartimiento. No obstante, la mayoría de los fármacos en avicultura siguen un modelo de dos compartimientos. Para su comprensión se representa en la forma ejemplificada en la **figura 1.6**.

En el caso de una cinética de dos compartimientos se utiliza una ecuación distinta para el cálculo $Vd_{AUC}$, así:

$$\mathbf{Vd_{AUC}} = \frac{\text{Log } C_o}{\text{A}/\alpha + \text{B}/\beta)\ \beta}$$

donde A y el ángulo $\alpha$ se derivan de la fase de distribución mediante el uso de recíprocos.

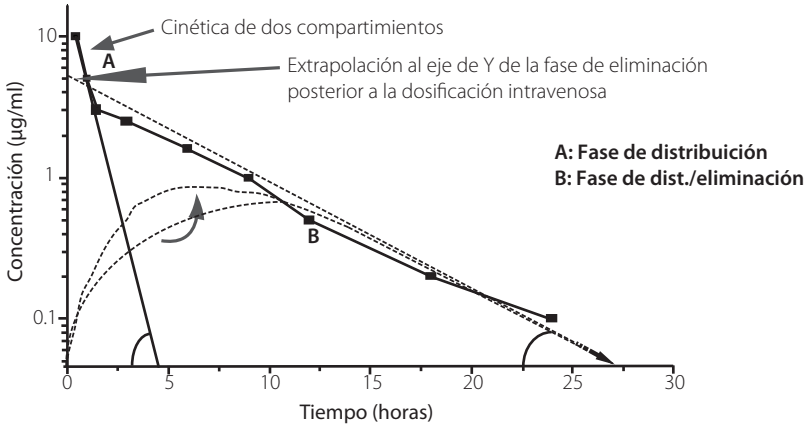



**Figura 1.6** Fase de distribución-eliminación de un antibiótico en un organismo con una cinética de dos compartimientos. Se representan dos líneas, la lograda posterior a una absorción teórica del 100% de manera instantánea (aplicación vía IV) y la extrapolada de la fase de eliminación del fármaco.

## ❒ Vida media

La vida media plasmática de eliminación ($T_{1/2\,\beta}$)[1] se puede calcular extrapolando las concentraciones de un número o punto determinado y su mitad, al eje de las X, donde se ha graficado el tiempo. Es evidente que en el caso de la cinética en dos compartimientos, habrá una vida media para la fase de distribución y otra para la fase de eliminación.

Cuando se multiplica el valor de la $T_{1/2\,\beta}$ de un medicamento por 10, se sabe el tiempo en que se elimina del organismo el 99.99% del fármaco. Al mismo tiempo este valor indica que el medicamento se debe redosificar antes de las 10 $T_{1/2\,\beta}$, si se quieren asegurar niveles terapéuticos por más tiempo. Por ejemplo, la amikacina, un aminoglicósido de elevada potencia y que genera pocas resistencias bacterianas, tiene una $T_{1/2\,\beta}$ de 1.44 h, por lo tanto, se le debe redosificar antes de que llegue a la $T_{1/2\,\beta}$ número 10 (o sea antes de las 14.4 h); p. ej., a las 12 h.

La dosis recomendada fluctúa entre 15 y 40 mg/kg. De hecho, para la mayoría de los casos se utiliza el valor de $T_{1/2\,\beta} \times 20$ para obtener una idea aproximada del tiempo de eliminación de residuos. Esto no se aplica a algunos medicamentos como los aminoglicósidos, que se fijan a los riñones y son eliminados en forma lenta de las células de los túbulos convolutados distales. Esta regla tampoco se aplica a la eliminación de la mayoría de los medicamentos que se depositan en huevo, pues se ha demostrado que se acumulan en la yema en formación y, días e incluso semanas después, siguen apareciendo en el huevo ya formado. A pesar de lo que se diga en algunas publicaciones, casi todos los medicamentos aplicados a aves en postura generan residuos en el huevo incluyendo los β-lactámicos, aunque el día de la medicación no dejará residuos en el huevo ya formado.

Es importante señalar todos los datos que pueden derivarse de estas simples operaciones y gráficas; p. ej., es posible definir ahora si el fármaco se distribuye rápido y de manera homogénea (cinética de un compartimiento, característica de antibacterianos altamente liposolubles, *v.gr.*, tianfenicol, florfenicol) o bien, se acumula primero en ciertos órganos y luego se distribuye a otros tejidos (cinética de dos compartimientos que muestra la gran mayoría de los antimicrobianos). Se tiene una idea de si el fármaco se queda de preferencia en la sangre o si se va a los tejidos, dato que puede ser vital si se trata de usar algún antibacteriano para una infección que se aloja en la sangre (Vd bajo) o para una infección localizada en las estructuras menos irrigadas (Vd elevado). Se sabe además, por su pH y su pKa, en qué tejidos tenderá a concentrarse. Por referencia a la gráfica se conoce el momento en el que ha de readministrarse el medicamento para que los niveles séricos o tisulares (dependiendo de la gráfica) no desciendan del nivel que se haya fijado como meta. Por lo general esto se establece considerando la concentración mínima inhibitoria de un antibacteriano. Es requisito mínimo que para que un antimicrobiano sea eficaz debe lograr, por lo menos, el doble de la concentración mínima inhibitoria, por lo menos la mitad del tiempo entre redosificaciones. En la **figura 1.7** se presentan tres fármacos de los cuales solamente uno de ellos cumple con este precepto.

[1] $T_{1/2\,\beta}$ = Tiempo necesario para disminuir a la mitad cualquier concentración de un fármaco en el plasma.

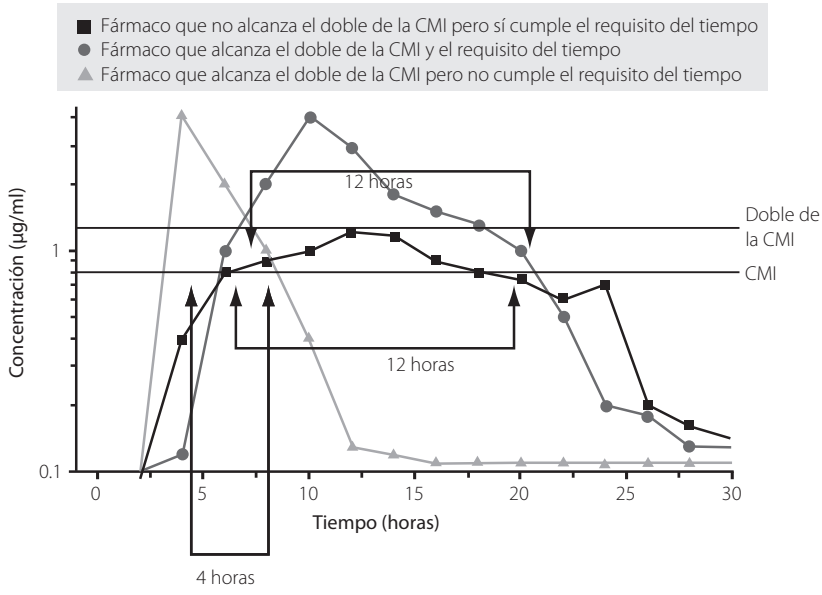



**Figura 1.7** Se considera que para que un antimicrobiano sea eficaz por lo menos debe lograr el doble de la CMI, por lo menos la mitad del tiempo entre redosificaciones. De los tres fármacos que aquí se presentan, sólo uno de ellos cumple con este precepto si se considera que se recomienda un intervalo de dosificación de 24 horas.

Además de estos datos, también se puede deducir la velocidad de depuración $(Cl_\beta)$[2] de la de la sangre, lo que se obtiene así:

$$Cl_\beta = Vd_{AUC} \times \beta$$

Este dato nos indica los mililitros que en cada minuto quedan libres del fármaco por kilogramo de peso del pollo (ml/min/kg), lo que nos da una idea bien definida de la permeabilidad o fijación del fármaco al ave, dato básico para estimar si su permanencia en el organismo es prolongada o efímera. Asimismo, dicha información representa sólo una pequeña parte del conocimiento acerca de un medicamento, ya que un análisis profundo arrojará mayores datos, p. ej., su comportamiento a nivel de órganos excretores, si su tendencia es acumulativa, si actúa *in vivo* al igual que *in vitro*, si hay alguna forma de biotransformación, si el medicamento genera resistencias bacterianas, si éstas están mediadas por plásmidos, si existen sinergias o antagonismos con otros antibacterianos, cómo los afecta el medio acuoso, la dureza del agua, etcétera.

Para dosificaciones repetidas se presentan dos alternativas básicas ya mencionadas de cinética; la de primer orden y la de orden cero. En el primer caso, la dosificación repetida a intervalos preestablecidos con base en la concentración terapéutica, da lugar a una elevación de las concentraciones

[2] $Cl_\beta$ = Cantidad de sangre por kg de peso del individuo que queda libre del medicamento en una unidad de tiempo.

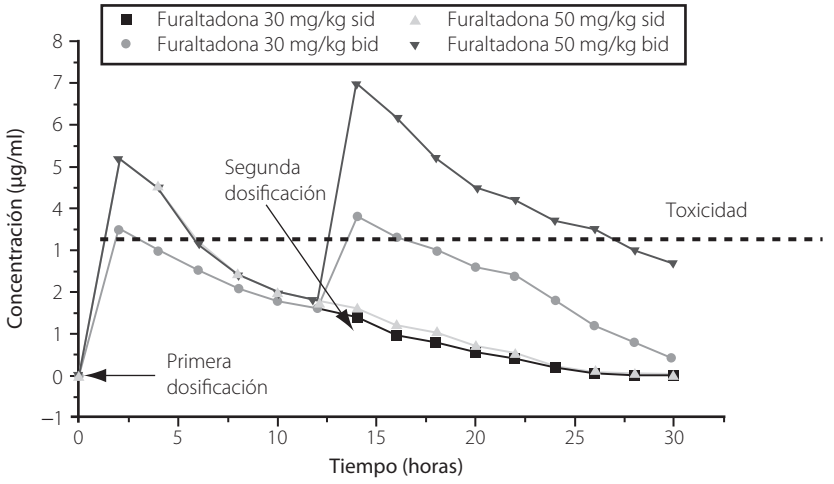



**Figura 1.8** Intervalos de dosificación de furaltadona a dos dosis (30 a 50 mg/kg) para ejemplificar que es preferible administrar dosis a intervalos más cortos, que una gran dosis única.

sanguíneas y tisulares, hasta un punto en el que se considera que ha llegado al equilibrio (steady state = estado estable) (ss)[3].

Ese mismo equilibrio, pero en una concentración un poco más elevada y de manera más rápida, se obtiene aplicando un fármaco a dosis terapéuticas, pero con intervalos más reducidos. Esta práctica resulta útil para infecciones severas; p. ej., en la **figura 1.8** se presenta el valor de repetir a intervalos más cortos la dosis de furaltadona, lo que evitará la toxicidad al aplicar una dosis elevada de un fármaco. Dicha práctica no se puede extrapolar a fármacos de orden cero, ya que su tendencia es a acumularse. En este caso no se obtiene "ss" y habrá toxicidad y persistencia de residuos. Por fortuna, la mayoría de los fármacos tiene una cinética de primer orden.

El volumen de distribución al momento "ss" será un poco mayor que el $Vd_{AUC}$ si el intervalo de dosificación se sitúa antes de que se excrete el 99.99% del fármaco, esto es, antes de 10 vidas medias.

## ❑ Distribución

Para definir el comportamiento de los fármacos en el organismo, deberán contemplarse también algunos puntos de interés durante la fase de eliminación, misma que ocurre, como ya hemos visto, durante la distribución. Dicha fase se debe a:

- La liposolubilidad del fármaco.
- El grado de perfusión sanguínea de un órgano o tejido.

[3] ss = *Steady state*, o estado estable o equilibrio, sólo se logra con la administración de cantidades iguales a las eliminadas por infusión constante, pero para fines prácticos se logra cuando las concentraciones mínimas y máximas de unas dosis varían imperceptiblemente de los datos en la siguiente. Esto generalmente se alcanza entre la quinta y décima dosificación.

– La unión del medicamento a proteínas plasmáticas y otras proteínas en el organismo.
– La afinidad específica de un fármaco por un tejido, fluido o compuesto; *v.gr.*, las tetraciclinas por iones de calcio.

La unión a proteínas sanguíneas o de otra índole limita la distribución, por lo que sólo el fármaco libre tiene o ejerce su efecto farmacológico. Sin embargo, esta unión es, por lo general, débil y se mantiene en un porcentaje determinado. De tal suerte que un fármaco que se une en un 70% a una proteína, lo hará siempre a este porcentaje, ya sea que se apliquen 5, 50 o 500 mg del mismo y, por lo tanto, dicha unión porcentual se mantendrá durante todo el tiempo que el fármaco permanezca en el organismo. En mamíferos la principal proteína ligadora es la albúmina con ligaduras para ácidos grasos, cobre, nitrógeno, antibióticos, etc. También la bilirrubina e incluso los eritrocitos pueden unirse a los fármacos. Otras proteínas plasmáticas que se unen con los medicamentos en una proporción cuantitativa menor son las lipoproteínas, diversas glicoproteínas, las globulinas como la transcortina que transporta corticosteroides y la tiroglobulina que transporta T4. Es evidente que una de las razones para explicar la mayor concentración de un fármaco, en un sitio, puede ser el aumento de la proteína en dichos fluidos y las características de pH de dicho espacio.

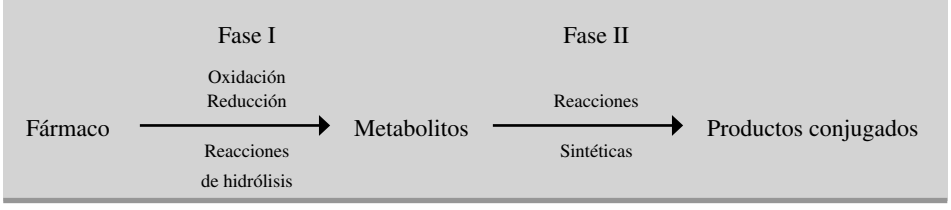
## Metabolismo

Muchos de los medicamentos que se administran en aves sufren un proceso de cambio llamado biotransformación, el cual se refiere a la modificación de la sustancia de liposoluble a hidrosoluble para que se facilite su excreción. Cabe señalar que no se manifiesta en todos los casos y que la biotransformación ocurre sobre todo en el hígado y, dentro de éste, en los microsomas (parte del sistema reticuloendoplásmico liso de los hepatocitos formados de forma artificial por ultracentrifugación a 100 000 rpm), pero también se llega a presentar biotransformación extrahepática.

Para que un fármaco se biotransforme, por lo general debe ser liposoluble (de otra forma no entra al hepatocito). La biotransformación puede:

- Generar un fármaco más activo.
- Dar lugar a un fármaco inactivo.
- Permitir el uso de un fármaco más hidrosoluble pero igual de activo.

Para distinguir los efectos de la biotransformación se le ha dividido en dos tipos: reacciones de fase I (procesos no sintéticos) y reacciones de fase II (procesos sintéticos). Casi siempre, pero no de manera variable, la fase I precede a la fase II.



**Cuadro 1.3 Rutas probables de biotransformación de los fármacos**

| Grupo funcional | Ruta de biotransformación |
|---|---|
| Anillo aromático | Hidroxilación |
| Hidrófilo | Oxidación en cadena, conjugación ácida glucurónica, conjugación con sulfato |
| Alifático | Hidroxilación del anillo |
| Aromático | Conjugación glucorónica ácida, conjugación con sulfato, mutilación |
| Carboxilo | Conjugación glucurónica ácida |
| Alifático | Hidroxilación del anillo |
| Aromático | Conjugación glucurónica ácida, conjugación con glicina* |
| Aminas primarias | Desaminación |
| Alifáticas | Acetilación, conjugación glucurónica ácida |
| Aromáticas | Mutilación, conjugación con sulfato |
| Sulfhidrilo | Conjugación glucurónica ácida, mutilación, oxidación |
| Éster/amida | Hidrólisis |

*Las aves son deficientes para conjugar medicamentos con aminoácidos.

La fase I se puede realizar con tres reacciones básicas:

*Oxidación:* consiste en la adición de oxígeno al fármaco, como tal o como hidroxilo. Requiere NADP reducida, oxígeno atmosférico, mixtooxidasas y una hemoproteína denominada P-450, por su pico de absorción al mezclarse con monóxido de carbono en 450 nm.

*Reducción:* implica agregar iones $H^+$ a radicales libres como los grupos amino (nitrorreducción y azorreducción). Se requiere NADP-citocromo C reductasa NAD-citocromo b5 reductasa.

*Hidrólisis:* es un mecanismo poco utilizado por la naturaleza para la biotransformación.

La fase II comprende reacciones de conjugación que se llevan a cabo en los grupos oxidados o reducidos de la fase I. Las reacciones son:

- Glucuronidación (conjugación ácido glucurónico).
- Con aminoácidos como la glicina, la glutamina. Las aves son deficientes en este sistema.
- Acetilación con acetatos, como las sulfonamidas en los mamíferos.
- Metilación mediante aminoácidos donadores de grupos metilo.
- Sulfatación, utilizando nucleótidos fosforados como el 3´fosfoadenosín-5´fosfosulfato y una sulfotransferasa, de fácil saturación.
- Formación de ácido mercaptúrico vía reacción con cisteína. (Ver **cuadro 1.3**, donde se presentan algunos ejemplos de biotransformación según el grupo funcional del medicamento.)

## ❑ Excreción

La mayoría de los fármacos son eliminados por medio de una combinación de procesos de biotransformación y excreción. La primera por lo regular aumenta la hidrosolubilidad para que los metabolitos sean desechados con facilidad; los fármacos polares y de baja solubilidad lipídica son desechados con rapidez. Dentro de estos procesos se considera a los riñones como los principales órganos de excreción, aunque algunos metabolitos son eliminados por medio de la bilis. El hígado, la saliva, el huevo y los pulmones constituyen los medios y rutas no renales de excreción.

La excreción es un proceso de primer orden, excepto en situaciones en las cuales las concentraciones plasmáticas del fármaco excedan la capacidad del mecanismo de transporte; en dicha situación, este proceso obedece a una cinética de orden cero, hasta el momento en el que la concentración declina a niveles en los cuales el sistema ya no está saturado y la excreción se vuelve de primer orden. La eliminación de un fármaco está determinada por diversos factores: su unión a proteínas plasmáticas, grado de perfusión de los órganos de los que se va excretar, actividad de las enzimas de biotransformación y la eficacia renal o de los órganos involucrados en la eliminación.

En el caso de la excreción en bilis puede llegar a ocurrir circulación enterohepática en la que, posterior a la excreción biliar, hay reabsorción en el intestino. Cuando una fracción significativa del fármaco entra a este tipo de circulación, se producen cambios importantes en los procesos de excreción de los fármacos, p. ej., éste y sus metabolitos se remueven del organismo, de manera gradual, por excreción renal. La recirculación enterohepática incrementa la vida media del fármaco y los tiempos de eliminación mediante la excreción renal (ver **figura 1.9**).

Ejemplos de fármacos reciclados por este sistema son: oxitetraciclina, clortetraciclina y josamicina, entre otros (este efecto no mejora su acción a nivel respiratorio).

La vida media de eliminación de un fármaco ($T_{1/2\,\beta}$) se define como el tiempo requerido para que el organismo elimine la mitad de él, y se expresa como:

$$T_{1/2\,\beta} = 0.693/\beta$$

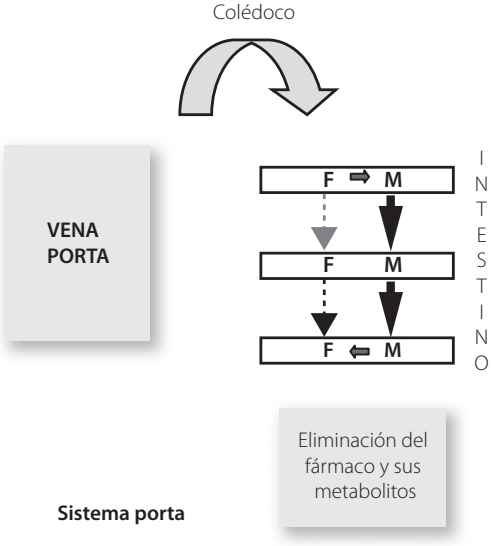



**Figura 1.9** Esquematización de la circulación enterohepática de algunos fármacos.

donde β es la constante de eliminación del fármaco y corresponde al ángulo de la curva de eliminación; valores altos de β indican vidas medias cortas y, por tanto, una eliminación rápida; la $T_{1/2\,\beta}$ de la enrofloxacina en aves es en promedio de 6 a 7 h, mientras que la $T_{1/2\,\beta}$ de la ampicilina es de 30 a 120 min, lo cual implica que la permanencia en el organismo de la enrofloxacina es mayor al de la segunda. Cuando los fármacos tienen una absorción gastrointestinal (GI) rápida, la $T_{1/2\,\beta}$ es independiente de la ruta; sin embargo, la $T_{1/2\,\beta}$ correcta en la evaluación de un fármaco es por vía IV.

Analicemos un ejemplo que ilustre el valor de la $T_{1/2\,\beta}$ de los fármacos. La presentación farmacéutica de cinco partes de sulfa y una de trimetoprim proviene, en todas las presentaciones veterinarias, de una extrapolación directa de lo que se utiliza en medicina humana. En la medicina aplicada a humanos se han realizado estudios que validan la existencia de la sinergia *in vivo*, en virtud de que tanto la sulfonamida elegida (sulfametoxazol) como el trimetoprim tienen un comportamiento farmacocinético muy similar, con vida media de eliminación ($T_{1/2\,\beta}$) de 10 h. En contraste, la $T_{1/2\,\beta}$ del trimetoprim en pollo de engorda fluctúa entre 1 y 2 h; de tal suerte que, cuando se aplica una sulfonamida con trimetoprim, es factible suponer que la sinergia necesaria sólo ocurra en una fracción inicial del tiempo en el que coincidan las proporciones adecuadas de los fármacos en plasma y tejidos, y que pasado ese momento los efectos antibacterianos ya no sean sinérgicos y, por lo tanto, sean 20 veces inferiores en potencia antibacteriana.

## Glosario

**$T_{1/2\,\beta}$** = Vida media de eliminación en la fase de posdistribución. 10 $T_{1/2\,\beta}$ significan la eliminación plasmática del 99.99% del fármaco y 20 $T_{1/2\,\beta}$ significan la eliminación teórica de residuos (excepto cuando hay fijación a tejidos; *v. gr.*, aminoglucósidos; ampicilina y amoxicilina en yema de huevo).

**F** = Biodisponibilidad oral de un fármaco: F = AUC oral/AUC IV × 100. Cantidad del fármaco aplicado por vía oral que alcanza la circulación sistémica (AUC = área bajo la curva de concentración plasmática *vs* tiempo).

**$T_{máx}$** = Tiempo en el que se llega a la concentración plasmática más elevada después de su aplicación oral o IM.

**$Cp_{máx}$** = Concentración plasmática más elevada después de su aplicación oral o intramuscular.

**Retiro de rastro** = Tiempo necesario para llegar al nivel máximo permisible de consumo diario admisible a nivel mundial, establecido por el Codex Alimentarius de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO).

### Forma química/Estabilidad

El paréntesis (p. ej., 1:1.08) indica la variación en peso entre la base y la sal. El pKa muestra la constante de disociación que permite calcular la cantidad de fármaco en un sitio específico con la fórmula:

$$\text{Para bases} \quad Rx/y = \frac{1 + 10^{(pKa - pHx)}}{1 + 10^{(pKa - pHy)}}$$

$$\text{Para ácidos} \quad Rx/y = \frac{1 + 10^{(pHx - pKa)}}{1 + 10^{(pHy - pKa)}}$$

Por ejemplo, para tiamulina la distribución entre plasma (pHy) y pulmón infectado (pHx) será:

$$Rx/y = \frac{1 + 10^{(pKa - pHx)}}{1 + 10^{(pKa - pHy)}}$$

$$Rx/y = \frac{1 + 10^{(7,6 - 6,9)}}{1 + 10^{(7,6 - 7,4)}}$$

$$Rx/y = \frac{1 + 10^{(0,7)}}{1 + 10^{(0.2)}}$$

$$Rx/y = \frac{1 + 20,13 = 1,73}{1 + 12,21}$$

Rx/y = 1.73 veces más en pulmón que en plasma. Si la $Cp_{máx}$ es 2 µg/mL, entonces habrá 3.46 µg/ml de tiamulina en fluidos de pulmón.

## Lecturas recomendadas


Anadón A., Martínez-Larrañaga M.R., Díaz M.J., Bringas P., Fernández M.A., Martínez M.A., Fernández-Cruz M.L. Pharmacokinetics of amoxicillin in broiler chickens. Avian Pathology, 1996; 25:449-458.

Anne, E, Asuquo, J., Piddock, V. Accumulation and killing kinetics of fifteen quinolones for *Escherichia coli, Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1993; 31:865-880.

Charleston B., Gate JJ., Aitken I.A., Reeve-Johnson L. Assessment of the efficacy of tilmicosin as a treatment for *Mycoplasma gallisepticum* infections in chickens. Avian Pathology, 1997; 2: 190-195.

Donoghue JD., Hairston H., Gaines S.A., Bartholomew MJ., Donoghue A.M. Modelin residue uptake by eggs. 1. Similar drug residue patterns in developing yolks following injection with ampicillin or oxytetracycline. Poultry Science, 1996; 73:321-328.

Giurov B. Sensitivity to drugs of *Escherichia coli* strains isolated from poultry with coli septicemia. Veterinarno-Meditsinski Nauki, 1985; 5:16-24.

Giurov B. Sensitivity to drugs of *Escherichia coli* strains isolated from poultry with coli septicemia. Veterinarno-Meditsinski Nauki, 1985; 5:16-24.

Jacobs-Reitsman WF., Koenraad PMFJ., Bolder NM., Mulder RWAW. *In vitro* susceptibility of *Campylobacter* and *Salmonella* isolates from broilers to quinolones, ampicilin, tetracycline and erytromicin. Veterinary Quarterly, 1994; 4:199-208.

Lee HS, Wang YT, Yeo CT, Tan KT, Ratnam KV. Occupational asthma due to tylosin tartrate. British Journal of Industrial Medicine, 1989; 7:498-499.

Lomaestro BM, Bailie GR. Absorption interactions with fluoroquinolones. Drug Safety, 1995; 5:314-333.

McKellar Q., Lawrence K. Ionophores. Practice, 1996; 8:385-386.

Papadopoulou C, Dimitriou D, Levidiotou S, Gessouli H, Panagiou A, Golegou S, Antoniades G. Bacterial strains isolated from eggs and their resistance to currently used antibiotics: Is there a health hazard for consumers? Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases. 20:35-40.

Perez TE, Urbieta M, Lopategui C.L. Antibiotics in veterinary medicin and public health. Lancet British, 1995; 42:543-554.

Prescott, JF. Antimicrobial susceptibility testing and antimicrobial drug dosage. Journal American Veterinary Medical Association, 1980;10:1085-1090.

Riviere, JE. Comparative pharmacokinetics. Principles, techniques and applications. Iowa State University Press, Iowa USA, 1999.

Roder JD, Chen CL, Chen H., Sangiah S. Bioavailability and pharmacokinetics of ibuprofen in broiler chicken. J. Vet Pharmacol Therap, 1996; 19:200-204.

Russel ID. Proper water medication with good water systems. Poultry Digest, 1992; 5:40-48.

Shull LR, Cheeke PR. Effects of synthetic and natural toxicants on livestock. Journal of Animal Science, 1983; 2:330-354.

Sumano LH, Mateos TG. Ventajas y desventajas de los antimicrobianos disponibles en México. Memorias del Curso: Problemática del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. Del 3 al 6 de abril 1995, pp 57-68, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 1995.

Tamai I. Molecular characterization of intestinal absorption of drugs by carrier-mediated transport. Journal of the Pharmaceutical Soc. Japan, 1997; 177:415-434.

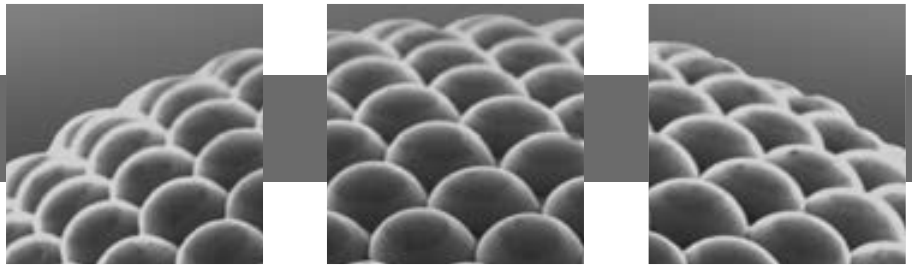
Tanner AC. Antimicrobial drug use in poultry. In: "Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine". Prescott JF and Baggot JD. Eds. 2nd Ed., 1993; 507-523.

van Bembeke F., Balzi E., Tulkens M.P. Antibiotic efflux pumps. Biomedical Pharmacology, 2000; 60:457-470.

Wages DP. Proper medication procedures. Poultry Digest, 1997; 56:18-19.

Zurich ZL., Calderón GMT., Fernández CR. Minimum inhibitory concentrations of ampicillin, gentamicin and amikacin against gram-negative strains of animal origin. Avances en Ciencias Veterinarias, 1988; 2:88-91.

# Capítulo 2



# Consideraciones prácticas y farmacológicas para la medicación con antibacterianos en avicultura

## Introducción

Es frecuente observar en granjas prácticas terapéuticas que rompen con los cánones establecidos para el tratamiento de las aves. La modificación de las dosis utilizadas, el empleo empírico de mezclas entre antibióticos y de éstos con otras sustancias, el manejo de fármacos no evaluados de manera adecuada en esta especie, además de la cuestionable práctica de aplicación de antibióticos en forma "preventiva" son sólo algunos de entre una larga lista de errores que definen la práctica común en Latinoamérica.

Lo anterior trae consecuencias nocivas en el tratamiento de aves, que presentan resistencias que, a su vez, originan cepas aún más resistentes y la aparición de cuadros clínicos complicados. En paralelo, se puede asegurar que hay un desarrollo escaso de nuevas opciones antibacterianas en

el mundo; afirmación sustentada en el hecho de que hace más de dos décadas que no se aprueba una nueva familia de antibióticos para producción animal, lo cual, en el marco de las restricciones regulatorias, fortalece un proceso de desarrollo lento y cuyas implicaciones son riesgosas para el ejercicio profesional y de costosa inversión práctica.

Ante este escenario, el uso correcto de los antimicrobianos en producción animal es una responsabilidad que tiene que trastocar el sentido de las prácticas terapéuticas.

Por ello, la rápida generación de información especializada, aunada a la disponibilidad comercial de antibacterianos en el mercado, obliga al clínico a mantener un nivel de actualización constante. Esta situación no puede basarse sólo en la lectura de fuentes comerciales de información; ha de emanar del conocimiento que aportan diversas investigaciones que incorporan experiencias en el área, así como de aquella información que difunde algunas percepciones clínico-empíricas en esta especialidad.

Vale preguntarse ahora lo que todo clínico dedicado a la avicultura debe cuestionar en cuanto a la percepción de la eficacia clínica de un antibacteriano en la práctica:

- ¿Es correcto mi diagnóstico?
- ¿La dosis y duración del tratamiento fueron correctas?
- ¿Existe cero toxicidad al aplicar antibacterianos?
- ¿Qué eficacia se hubiera obtenido de haberse administrado otro antibacteriano?
- ¿Qué curso tomaría la enfermedad al no administrar antibacteriano alguno?
- ¿El tiempo de retiro fue el apropiado?
- ¿Cuál es la viabilidad/labilidad de mi antibacteriano o mezcla de ellos en el tanque de agua o en el alimento?

No existe respuesta simple a estas interrogantes, pero es posible reflexionar cada una.

## ¿Es correcto mi diagnóstico?

Un buen diagnóstico es una combinación de experiencia, dedicación, actualización e identificación completa de los agentes etiológicos. En forma rutinaria y tomando en cuenta el factor tiempo, la decisión sobre el tratamiento a aplicar en un evento determinado, se basa casi por lo regular en la experiencia personal, el conocimiento farmacológico, la historia clínica de la parvada y las lesiones observadas a la necropsia. Sin embargo, es fundamental lograr el diagnóstico definitivo clínico y bacteriológico ya que esto nos permitirá:

- Confirmar el diagnóstico, complementarlo o cambiarlo.
- Mantener el tratamiento o adecuarlo al problema en particular.
- Si el caso lo requiere, llevar a cabo medidas adicionales para resolver el problema actual y preparar una estrategia de manejo o tratamiento para toda la vida de la parvada en cuestión.
- Elaborar planes para parvadas futuras: sanidad, bioseguridad, manejo, nutrición, prevención y recursos terapéuticos.

En resumen, la confirmación oportuna del diagnóstico presuntivo permite al clínico actuar de manera adecuada, ya sea mediante la confirmación del tratamiento o para llevar a cabo las correcciones adecuadas, a efecto de controlar el problema médico en cuestión. Asimismo, dicha ratificación brinda bases sólidas para intervenciones futuras y permite tomar un criterio epidemiológico congruente con la realidad que se maneja. De esta forma se evitará la perpetuación de conclusiones erróneas que, a menudo, conducen al uso indebido de antibacterianos o combinaciones de ellos.

### ¿La dosis y duración del tratamiento fueron correctas?

Es común aplicar de manera metafiláctica (preventiva) un antibacteriano, con base en el conocimiento de las condiciones de salud de la parvada y en el incremento de la gravedad de las lesiones de las aves que mueren día a día. En esos casos nunca se sabrá si en realidad se elevaría la mortalidad o no, al no aplicar un tratamiento, pero el historial de varios ciclos lo puede justificar. Sin duda alguna ésta es la forma en que más se abusa de la medicación con antibacterianos en la industria avícola, por lo que es un asunto de responsabilidad aplicar los antibacterianos a las dosis terapéuticas necesarias para lograr las concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas.

Asimismo, no se debe reducir el número de días de administración del medicamento, una tendencia que el veterinario tiene para "ahorrar costos". Si se dosifica en forma debida, el impacto para la ecología puede ser menor a mediano plazo, *v.gr.*, con la reducción en generación de cepas resistentes.

La medicación constante (con el insostenible criterio de que "una subdosificación puede ser una dosis preventiva") es una práctica que no encuentra justificación y que se pugna a nivel mundial por limitar o suprimir. Dicha práctica está más relacionada con hacer sentir bien al encargado de la salud de la parvada que con una atención integral; lo que —contrario a la percepción del clínico—, fomenta en la mayoría de los casos la temida inmunodepresión de las aves y el aumento en la generación de cepas bacterianas resistentes a los medicamentos. Sin duda, esto explica la razón por la cual algunos investigadores consideran que los medicamentos que más se subdosifican son los antibacterianos.

El problema de la resistencia bacteriana es bastante conocido en la industria avícola, como lo demuestra el trabajo presentado por Blanco y col. (1977), en el que analizaron la resistencia bacteriana a algunos antimicrobianos de 468 colonias de *Escherichia coli* aviar. El 67% presentó altos niveles de resistencia a la mezcla trimetoprim-sulfametoxazol y el 20% fue resistente a las fluoroquinolonas. También existen estudios que comprueban el desarrollo de resistencia de *Salmonella typhimurium* y *Salmonella enteritidis* aisladas de pollos a ocho tipos de antimicrobianos: cloranfenicol, neomicina, tetraciclina, estreptomicina, colistina, ampicilina, kanamicina y sulfisoxazol.

La razón argumentada para medicar durante periodos cortos se basa en el concepto de costo-beneficio; sin embargo, una medicación adecuada debe brindar, durante el tiempo necesario para curar la enfermedad, concentraciones plasmáticas útiles dentro de la denominada "ventana terapéutica".

En este sentido es de señalar que el concepto de curación difiere si se incluyen criterios bacteriológicos, clínicos o ambos.

Bajo este escenario, no es posible determinar con exactitud el momento en que se debe suspender la medicación; es decir, no existe regla para establecer el número de días de tratamiento pero, de manera empírica se maneja un promedio de tres a cinco días. El profesionista debe recordar que hay antibacterianos dependientes del tiempo y otros de la concentración. Para los primeros es importante prolongar lo más posible el tratamiento (sulfonamidas, florfenicol, β-lactámicos, fosfomicina, etc.), y para los segundos el mejor resultado se logra al administrar la máxima dosis posible en forma de bolo (toda la dosis junta), ya sea vía oral o parenteral (fluoroquinolonas y aminoglicósidos). Debe ponderarse también que una medicación al inicio de un ciclo pudiera ser costeable, mientras que los mismos días de dosificación al final de éste repercutirían de manera impactante en los costos de producción. Por ello se recomiendan tratamientos agresivos con cura bacteriológica (y por supuesto clínica) al inicio de un ciclo, considerando también que esta medida disminuye la tasa de recaídas de los animales tratados.

Es recomendable tomar en cuenta que si el valor de la concentración plasmática máxima ($Cp_{máx}$) es inferior o igual al de la concentración mínima inhibitoria (CMI) *in vitro*, será difícil palpar su eficacia clínica. De igual manera, si la vida media de la fase de eliminación-distribución ($T_{1/2\,\beta}$) del medicamento es muy corta, p. ej., de una hora, en 3 h habrá ocurrido una eliminación del 87.5% del fármaco y la dosificación cada 24 h resultará poco racional, pensando que en 10 $T_{1/2\,\beta}$ se elimina el 99.99% del antibacteriano. Las concentraciones del doble de la CMI son las mínimas posibles, pero no las óptimas; p. ej., para β-lactámicos se pide dos y hasta cinco veces arriba de la CMI, por lo menos durante 75% del intervalo de dosificación y para las floroquinolonas se prefiere que la $C_{máx}$ sea al menos de entre 10 y 12 veces superior a la CMI o que la relación entre AUC/CMI sea superior a 125.

Vale la pena recordar que se han utilizado los términos "dosis de ataque" y "dosis de sostén", para aclarar que de poco sirve una dosis de ataque de un antibacteriano dependiente del tiempo. (Ver más adelante clasificación de antibacterianos.) El término dosis de ataque debería usarse sólo para fluoroquinolonas y aminoglicósidos aplicados por vía parenteral.

En la mayoría de los casos no es congruente asumir que se logrará mantener una concentración plasmática promedio elevada, con la maniobra simple de dar una dosis inicial elevada sin modificar el intervalo de dosificación. Esto se debe a que la mayoría de los antibacterianos muestran una cinética de primer orden y, si se quieren elevar las concentraciones plasmáticas y tisulares de un agente, será más útil reducir el intervalo de dosificación que aumentar la dosis, como se ejemplifica en la **figura 2.1** para el tianfenicol. Los datos que se presentan fueron logrados en parvadas sanas y, aunque es evidente que la centralización en el tanque debe aumentarse en animales enfermos (por disminución del consumo de agua), no así la dosis por toma (mg/kg de peso), que debe mantenerse dentro de los rangos necesarios para no sobrepasar los límites máximos de la ventana terapéutica.

Si se quiere lograr una concentración elevada, con un antibacteriano dependiente del tiempo, se deberá repetir la dosis elevada y/o acortar el intervalo de dosificación, lo cual no siempre se puede

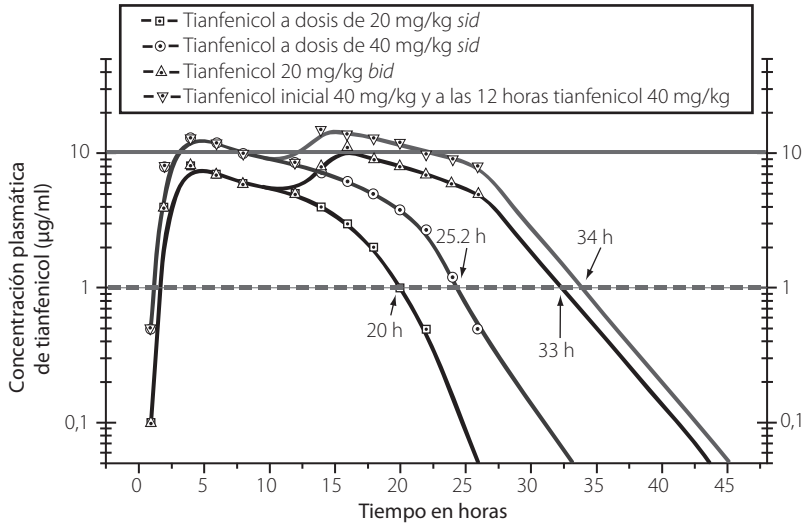



**Figura 2.1** Relación de la concentración plasmática de tianfenicol *vs*. tiempo, bajo varios esquemas de dosificación en pollo de engorda.

en aves comerciales. La **figura 2.2** representa una gráfica en la que se usaron dos dosis de carga y seguimientos con dos niveles de dosificación de un antibacteriano dependiente del tiempo. La mejoría en el resultado clínico es muy baja o nula para el fármaco dosificado al doble del primero.

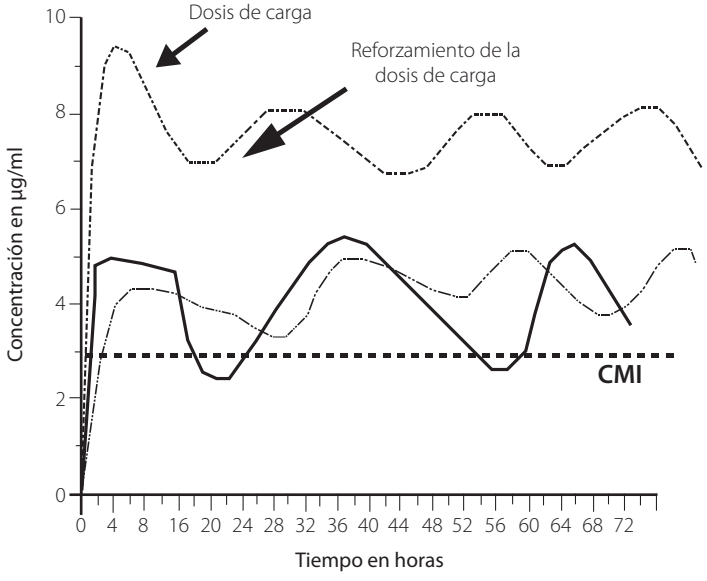



**Figura 2.2** Para los antibacterianos dependientes del tiempo, la dosis de carga sólo es importante si se pretende establecer un estado estable (ss), más rápido y más alto; se debe continuar con dosis altas. Aún así, es importante para el éxito clínico mantener la medicación más días que elevar la dosis inicial.

Cuando se quiere dosificar con cuidado y precisión una parvada, es el agua la principal vía de administración de antibacterianos en aves. No omitir que los sistemas de bebederos y tuberías deben estar limpios, protegidos de la luz y el calor ambiental. Se recomiendan instalaciones plásticas o de PVC, debido a que la herrumbre y las instalaciones galvanizadas disminuyen de forma drástica la biodisponibilidad de oxitetraciclina, clortetraciclina, quinolonas y fluoroquinolonas.

De manera ideal se deben medicar las aves con un dosificador automático cercano al bebedero, pero esta situación no es común en explotaciones en Latinoamérica, siendo lo más común la medicación en el tanque o tinaco. En este caso se recomienda utilizar un medidor de flujo (del cual existe una gran variedad en el mercado), lo que permitirá medicar a la parvada en función de su consumo de agua para ajustar la dosis a mg/kg de peso y no de manera simple, con base en partes por millón (ppm) en el tanque.

Se ha comprobado que cuando se mantiene a la parvada a 1°C por arriba del límite de comodidad térmica, se consumirá un 9% más de agua y lo contrario ocurrirá si se medican aves en un clima 1°C más frío que la temperatura mencionada como ideal. Se estima un consumo de agua de dos veces la cantidad de alimento ingerido; en ambientes cálidos la proporción aumenta ocho veces o más por cada °C que aumente la temperatura y se sabe que las gallinas de postura pueden aumentar su consumo de agua de 150 a 300 ml cuando se incrementa la temperatura de 21 a 32°C.

En la **figura 2.3** se presenta una situación para sobremedicación y submedicación con dos antibacterianos (enrofloxacina y furaltadona). La sobremedicación puede dar lugar a pérdidas económicas, amén de una percepción equívoca de la relación dosis-eficacia de un profesionista; de lo contrario se puede generar toxicidad en el segundo, mientras que una subdosificación puede dar lugar a una pobre eficacia clínica, a menudo considerada como falta de eficacia por "resistencia bacteriana". La sobredosificación de los antibacterianos lleva implícita además una disminución de la respuesta inmune del individuo.

Otro ejemplo presentado en la **figura 2.4** da elementos para ubicar la diferencia entre un manejo adecuado de una enrofloxacina de calidad y un día frío, y una enrofloxacina de mala calidad.

A menudo una subdosificación, ya sea por disminuir el número de días de medicación, o por no contemplar el aumento diario de peso de la parvada, puede representar un gasto adicional (mayor número de mg/pollo). Si sólo se evalúa el resultado de una terapéutica con la cuantificación de la mortalidad al día siguiente, no se tendrán bases objetivas para determinar la eficacia verdadera de un tratamiento de un día o de tres días. Un ejemplo ilustrativo se representa a manera de esquema en la **figura 2.5**.

A todas estas consideraciones corresponde una premisa: "los antimicrobianos no deben sustituir a un buen manejo". Por ejemplo, existirá una predisposición a enfermedades respiratorias en la parvada si las concentraciones ambientales de amoniaco sobrepasan las 25 ppm. Se deben revisar con regularidad los sistemas de bioseguridad; se aconseja utilizar métodos de desinfección detallados y eficientes; es recomendable revisar los programas de inmunización y procurar una temperatura ambiental ideal, así como una humedad relativa no mayor al 80% y no menor al 50%. El dominio de estos aspectos y otros básicos (como la regulación del ciclo luz/oscuridad, la nutrición y la alimentación) son indispensables en la prevención de enfermedades.

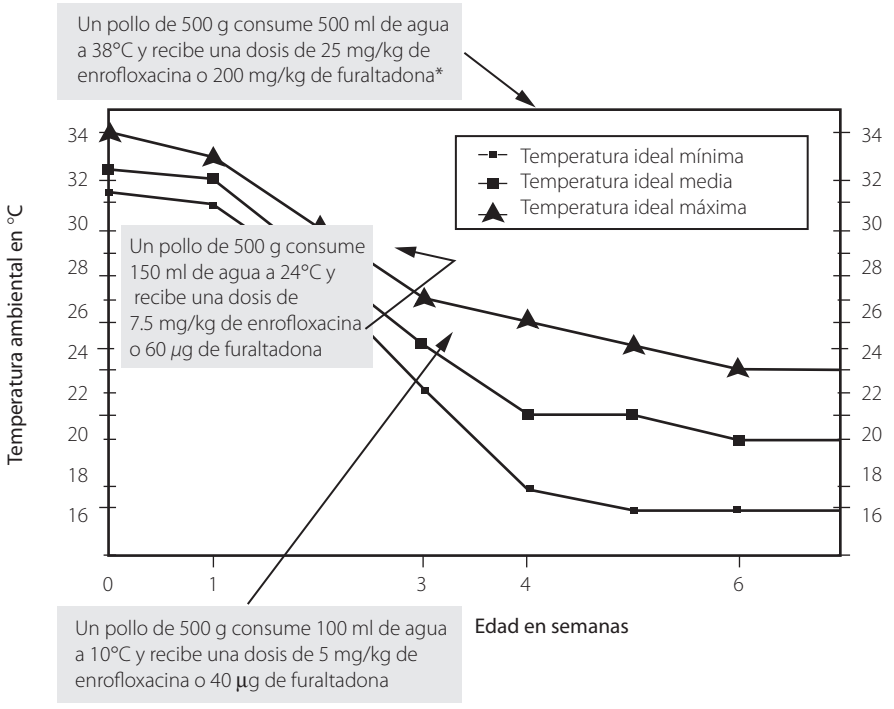



**Figura 2.3** Relación de los mg/kg de enrofloxacina o furaltadora en mg/kg de peso que reciben los pollos a varias temperaturas ambientales; una extrema alta, una extrema baja y una media.

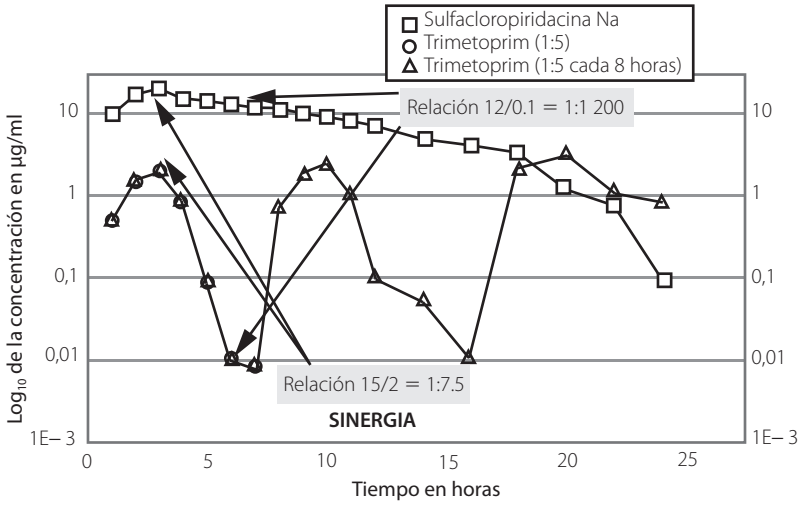



**Figura 2.4** Relación entre la farmacocinética del trimetoprim y de la sulfacloropiridacina en pollo de engorda. Nótese la pérdida de la proporción sulfa/trimetoprim después de las seis horas y el efecto de medicar nuevamente con trimetoprim.

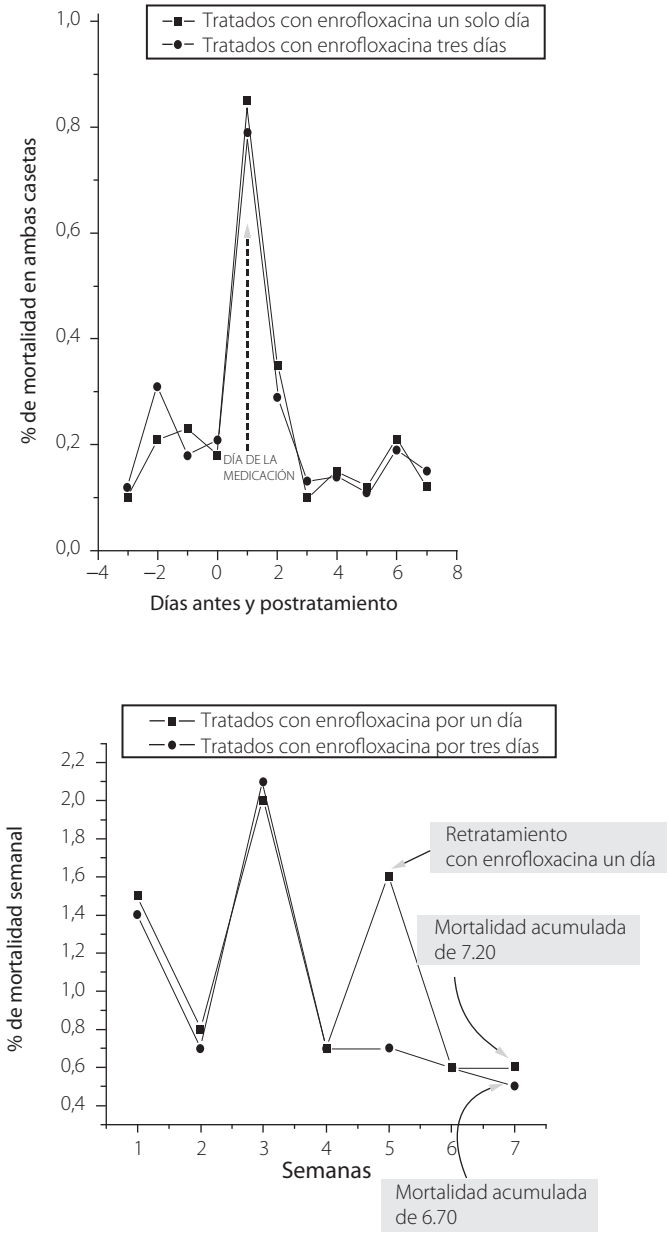



**Figura 2.5** Evaluación de la eficacia de enrofloxacina unos días posteriores a un brote tratado un solo día y la misma evaluación semanas después habiendo usado dos esquemas de tratamiento: de un solo día y de tres días de enrofloxacina.

Desde el punto de vista farmacológico, el factor que resulta esencial para la intervención médica es el tener agua de buena calidad (véanse capítulos 6, 7 y 10). Sólo como ejemplo se presenta el caso de la reducción de hasta el 100% en la actividad de la oxitetraciclina en presencia de aguas muy duras. En lo concerniente a la enrofloxacina se forman dímeros (ver **figura 2.6**) de buena actividad *in vitro*, pero una marcada disminución en la biodisponibilidad del fármaco.

Uno de los errores más comunes, que se han perpetuado en la práctica de la medicina veterinaria, es la extrapolación de datos entre especies o del hombre a los animales. Para que el clínico especialista en ciencias avícolas pueda utilizar de modo racional los antimicrobianos, debe conocer sus variables farmacológicas más relevantes. Como auxiliar, en el **cuadro 2.1** se resumen los datos más relevantes de la farmacología de los antimicrobianos usados en aves.

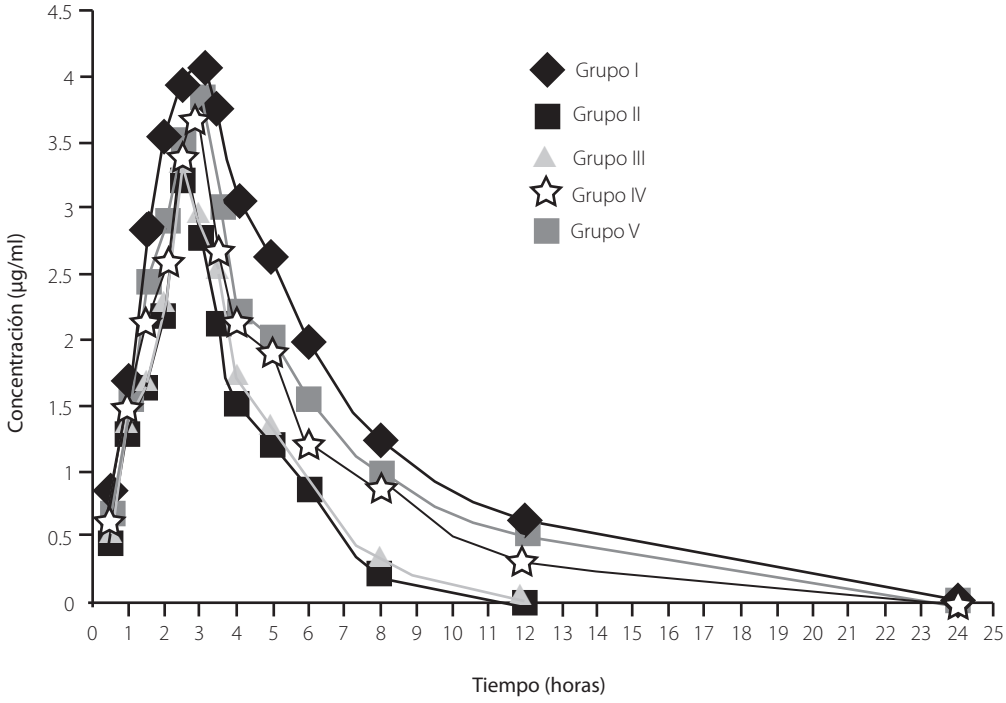



**Figura 2.6.** Concentraciones séricas medias de enrofloxacina en pollo de engorda después de la dosificación oral en bolo forzado del antibacteriano a dosis de 10 mg/kg (al 0.1%), diluida en agua con diferente dureza: Grupo I, agua dulce (165 ppm); Grupo II, agua muy dura (195 ppm); Grupo III, agua dura (175 ppm); Grupo IV, agua medianamente dura (120 ppm); Grupo V, agua moderadamente dura (65 ppm).

**Cuadro 2.1 Principales características farmacológicas de los antibacterianos en aves**[1]

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Ácido clavulánico | Se presenta como clavulanato de potasio | $C_{máx}$ = 0.27 μg/ml a 25 ppm en agua | Sólo se usa combinado con amoxicilina trihidratada mejorando su espectro. Se usa en caso de resistencias, *v.gr., Salmonella* sp | En el agua de 22 a 100 ppm | Como inhibe a β-lactamasas, aumenta el espectro y potencia la ampicilina y amoxicilina contra la mayoría de los patógenos. Se desconoce su residualidad |
| Ácido oxolínico | Sal sódica. Acídico, (1:1.15)/ estabilidad buena | $T_{máx}$ = 3.7 h. F oral = 82.3%. Exc = urinaria Retiro ± 10 días | Bactericida CMI 2-4 μg/ml. Gramnegativos, *P. haemolytica* (80%) *P. multocida* (100%) ± *vs. Salmonella* sp | 10-20, IM/5 días | No para ponedoras; sí para progenitoras. Precipita con aguas duras y tapa tuberías. Se inactiva con hipocloritos. Baja consumo de agua. Fotosensibilización (rara) |
| Amoxicilina | Trihidratada (blindada y no blindada), acídica, pKa 2.7 | Absorción rápida/ parcial; $T_{máx}$ = 1 h; $C_{máx}$ de 1 μg/ml a 200 ppm y a 400 ppm 1.9 μg/ml; F = 65%. Acceso a respiratorio bueno. $T_{1/2\beta}$ = 1 h. Exc. urinaria, biliar. Retiro ± 7 días PO y 21 días IM | Amplio espectro CMI 4-16 μg/ml. No efecto vs. micoplasmas, E. *coli, Streptococcus* sp *Pasteurella* sp | *10-20, IM, PO/3-5 días. *Se recomienda un mínimo de 200-400 ppm en el agua | Sinergia con aminoglucósidos y colistina. Antagonismo con tetraciclinas, macrólidos y similares. Degrada rápido en agua, inactivada por iones y sales. No palatable. Sólo use sales trihidratadas-blindadas |
| Ampicilina | Trihidratada (blindada o no blindada). Estable por 24 h | Un poco menos de absorción que amoxicilina. F = 40%. Resto muy parecido. $T_{máx}$ = 0.5 h; $T_{1/2\beta}$ = 0.5 h. Retiro ± 7 días PO; retiro 21 días IM | Amplio espectro: *E. coli*, *Salmonella* sp; *Pasteurella* sp; *Haemophilus* sp; *Staphylococcus* sp. CMI 4-16 μg/ml | *20-40, PO/3-5 días. *10-20 mg/kg IM | Palatable, inestable, no resiste calor. Formas blindadas son más estables. Sinergia con aminoglicósidos, colistina. Incompatibles: kanamicina, eritromicina, lincomicina, tetraciclinas, vitaminas, etcétera. |
| Apramicina | Hidrosoluble, básico (1:1.45), con sal sulfato | No se absorbe, F PO = 1-2%; F IM = 58%; $T_{1/2\beta}$ = 1.6 h; retiro: 1-6 semanas (IM) | Bactericida, amplio espectro. Uso en infecciones entéricas únicamente PO | 20 PO/3-5 días | Soluble, estable, palatable. Incompatible con ampicilina, macrólidos, polimixinas. Se inactiva con iones férricos |

*Continúa*

[1] Para utilizar con mayor provecho la información de este cuadro, deben considerarse las definiciones incluidas en el glosario y revisar el capítulo de Farmacocinética de este libro.

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Cefalexina | Se usa la sal sódica | $C_{máx}$ = 5-8 µ/ml con la dosis de 500 a 2 000 ppm en el agua: $T_{1/2\beta}$ = 0.7 h. Se debe aplicar en dos a tres pulsos al día. F = 60% | Grampositivos *Pasteurella* sp, *Staphylococcus* sp | 50-70 mg/kg o 500-2 000 ppm en el agua en pulsos | Se concentra en vías respiratorias |
| Ceftiofur | Se usa la sal sódica. No se ha evaluado la sal clorhidrato preconstituida | $C_{máx}$ = 5-10 µg/ml con la dosis de 5 a 10 mg/kg (0.5 mg/ pollito). $T_{1/2\beta}$ en pollitos de 1 día = 1-5 h. Se aplica con la vacuna de Marek o para tratamientos una vez al día por tres días. $F_{IM\ o\ SC}$ = 80% | Amplio espectro. Se usa en avicultura por su baja toxicidad y su buen efecto terapéutico contra gram-positivos y gram-negativos. Su única desventaja es la vía de administración (necesaria-mente SC o IM) | 5-10 mg/kg (0.2 a 0.5 mg/pollito) | Se concentra de manera especial en tejidos infectados. Aunque se metaboliza a desfuroilceftiofur no pierde su actividad antibacteriana |
| Ceftriaxona | Se usa la sal sódica | Similar al ceftiofur | Amplio espectro, similar al ceftiofur. Sólo se debe usar parenteral-mente. Amplio efecto vs. *Salmonella* sp | 5-10 mg/kg (0.2 a 0.5 mg/pollito) | Se concentra de manera especial en tejidos infectados |
| Cefotaxima | Se usa la sal sódica | Similar al ceftiofur | Amplio espectro, similar al ceftiofur. Sólo se debe usar parenteral-mente. Amplio efecto vs. *Salmonella* sp | 5-10 mg/kg (0.2 a 0.5 mg/pollito) | |
| Ciprofloxacina | Normalmente se utiliza ciprofloxacina base | F = 36%. $C_{máx}$ = 2-3 µg/ml a dosis de 20 a 30 mg/kg; $T_{1/2\beta}$ = 7 h; retiro de 15 días | Mismo que enrofloxacina, predilección por gramnegativos y micoplasmas. | 20 a 30 mg/kg | Aunque la enrofloxacina se biotransforma a ciprofloxacina, esto es poco en aves. La eficacia clínica de la ciprofloxacina sólo es inferior a la de la enrofloxacina |

*Continúa*

**Cuadro 2.1 Principales características farmacológicas de los antibacterianos en aves (*continuación*)**

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Clortetraciclina | HCl = hidrosoluble (1:1.08); pKa 9.3, liposoluble anfótera, tendencia básica, biodisponible | F de tan sólo 1-3%, distribución extra e intracelular, excreción biliar y algo urinaria; $T_{1/2\beta}$ = 1 h. Retiro carne de 7 a 14 días; huevo = 0 días. En el alimento menos disponible | Amplio espectro, bacteriostática. CMI críticas 4-8 μg/ml *Pasteurella* sp; *E. coli*, *Mycoplasma* sp; poca actividad vs. *Salmonella* sp | ∗20-50/3-5 días en agua o 5-8 días en alimento. ∗100 mg/kg en casos graves. ∗200 a 800 ppm en agua de bebida | Poco estable, hacer soluciones frescas. Iones bi y trivalentes la quelan. Antagonismo con β-lactámicos, tianfenicol y florfenicol. Complemento con sulfas. Sinergia con tilosina y tiamulina. Nunca inyectar |
| Colistina (polimixina E) (polipéptido) | Sal sulfato hidrosoluble, 1 mg = 19 000 U (95% pura) básico, pKa 10.4 | No biodisponible vía oral. Efecto a nivel digestivo. Nefrotóxica si se inyecta por más de tres días. Excreción fecal. Retiro de tres semanas | Bactericida. Efecto sobre gramnegativos. Sinergia con trimetoprim contra *Salmonella* sp y gramnegativos con neomicina | ∗50-100 000 U/kg/3-5 días PO. ∗50 000 U/kg/3 días máx. por vía IM o SC. | Aditivo o sinérgico con β-lactámicos; aditivo con tetraciclinas y macrólidos. Incompatibilidad química con ampicilina y estreptomicina |
| Danofloxacina | Liposoluble de reacción ácida. Soluble en pH alcalino | $T_{máx}$ = 2 h; F = 70%; buena difusión tisular; difunde cuatro veces más a pulmón con respecto a plasma. Vdss = 2.5 L/7kg; excreción hepática; $T_{1/2\beta}$ = 10.2 h. Su $T_{1/2\beta}$ le permite un intervalo de dosificación de 24 h. Retiro 10 días. Pavos 28 días | Amplio, incluye: *Mycoplasma* sp, *Salmonella* sp, *Pasteurella* sp, *E. coli*. Poca resistencia; no plásmidos. CMI<1 μg/ml. $Cp_{máx}$=1.5 a 2.0 μg/ml | 5-10 mg/kg/3-5 días PO | Inactivación parcial por hipocloritos. No combinar con otros antibacterianos |
| Difloxacina | Base soluble en pH alcalino | F = 69%; $C_{máx}$ = 1 μg/ml; $T_{1/2\beta}$ = 4-6 h; retiro de 10 días | Espectro contra grampositivos, micoplasmas y no actúa contra anaerobias. gramnegativos, en orden de mayor a menor sensibilidad: *Pasteurella* sp; *E. coli*, *Salmonella* sp. Rápida generación de resistencias | 10 mg/kg/día | Poca experiencia con esta fluoroquinolona en aves |

*Continúa*

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Dihidroes-treptomicina | Hidrosoluble base o sulfato (1:1.25), policatión ionizado en sol (pKa 7.8) | F = 1-2% PO; excreción fecal si se administra por vía oral. T½β = 2.3 h | Gramnegativos, en orden de mayor a menor sensibilidad: *Pasteurella* sp; *E. coli*, *Salmonella* sp. Rápida generación de resistencias. | *50-100 mg/ kg/día x 3-5 días por PO: *25 mg/ kg cada 12 h/2 días por vía IM | Estable vía oral. Incompatible químicamente con ampicilina, macrólidos y polimixinas. Produce efecto curariforme en palomas y patos cuando se aplica por más de 2 días |
| Doxiciclina | Liposoluble, anfótero, básico (pKa = 9.5). Como hiclato (1:1.11) es hidrosoluble | Poco quelado por iones, $T_{máx}$ = 0.35 h; F 50-60%. Elevada distribución. Vdss = 0.5 L/kg; excreción 50% renal y 50% biliar; $T_{1/2\,\beta}$ = 4.75 h. Retiro de 4-6 días | Amplio espectro, más potente que otras tetraciclinas. Activo vs. *Salmonella* sp, *E. coli*, *Mycoplasma* sp, *Pasteurella* sp. CMI críticas 3-6 μg/ml | 10-15 mg/kg/ día/3-5 días en agua o 5-8 días en el alimento | Nunca se inyecte. Inactivado por tubería galvanizada. Menos inactivado por iones bi y trivalentes que otras tetraciclinas. No es complatible con otros antibacterianos. Antagoniza con β-lactámicos |
| Enrofloxacina | Liposoluble reacción ácida, pero solubilizada en pH alcalino. Usar sal sódica (1:1.09). Soluble en pH 10.4 | $T_{máx}$ = 2 h; F = 64-70%; $C_{máx}$ = 3.0 μg/ml; Cp0 = 0.85 μg/ml; buena difusión tisular; Vdss = 2.8 L/kg; excreción renal; $T_{1/2\,\beta}$ = 10.2 h. Retiro 10 días. Pavos 28 días. Si se aplica al 0.2% en el tinaco se logran $Cp_{máx}$ 50% mayores por lo menos (de 2.5 a 3 μg/ml) | Amplio, incluye: *Mycoplasma* sp, *Salmonella* sp, *Pasteurella* sp, *E. coli*. Poca resistencia; no plásmidos. CMI<1 μg/ml | 10/3-5 días PO. Se puede IM o SC. Para progenitoras 50 ppm/5 días (micoplasmosis) | Estable. Inactivación parcial por hipocloritos. No combinar con otros antibacterianos. Procure dosificar a concentraciones elevadas para lograr picos plasmáticos elevados |
| Eritromicina | Liposoluble, básico (pKa 8.9). Hidrosoluble tiocianato (1:1.08), gluceptato (1:1.31), lactobionato (1:49). Poco palatable y su amargura aumenta con sulfonamidas y disminuye el consumo | Leve inestabilidad en estómago, F oral = 30-40% (dato incierto). Concentración tisular 3 a 5 veces>plasmática. Distribución intracelular. Excreción biliar 80%. Retiro 21 días. Huevo = 0 días | Grampositivos; nula acción vs. *E. coli*, *Salmonella* sp. Útil en el control de *Mycoplasma* sp. *Staphylococcus* sp, con sensibilidad variable. Resistencia por plásmidos. CMI 3-5 μg/ml | 20 mg/kg/día/5 días en agua y 10 en alimento; 20 mg/kg vía IM | Antagonismo con β-lactámicos. Resistencia cruzada con otros macrólidos, lincosamidas. Ineficacia con tianfenicol, florfenicol. Incompatibilidad química con vitaminas, tetraciclinas, ampicilina. Con ionóforos disminuye consumo de alimento y ganancia de peso |

*Continúa*

**Cuadro 2.1 Principales características farmacológicas de los antibacterianos en aves** (*continuación*)

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Espectinomicina | Hidrosoluble, básico (pKa 8.7). Sal sulfato dihidrato (1:1.39); sal HCl pentahidratado (1:1.49) | F oral = 1%. $C_{máx}$ = 0.08 μg/ml; fijación renal, excreción fecal. Retiro de siete días PO, por vía IM 30 días | Bacteriostático que genera rápida resistencia por plásmidos. Eficaz vs. *Mycoplasma* sp. Con lincomicina = sinergia vs. gramnegativos y *Mycoplasma* sp | 15-20 por 3-5 días; IM o SC 10 mg/kg/día dividida en dos dosis por 3-5 días. | Estable, bien tolerado, sinérgico con lincomicina vs. *Mycoplasma* sp. y *E. coli*. Incompatible con eritromicina. Mejor para prevenir que para tratar |
| Florfenicol | Hidrosoluble, básico (pKa 8.7). Sal sulfato dihidrato (1:1.39); sal HCl pentahidratado (1:1.49) | F oral>80%. Elevado Vdss, amplia penetración vías aéreas. Biotransforma en hígado, da tres metabolitos. Excreción urinaria (75%) y fecal. Retiro en siete días | Amplio espectro. Mayor potencia que análogos. CMI 1-2 μg/ml. Muy baja resistencia. No micoplasmicida | 20 mg/kg por 2-4 días en agua | No induce anemia aplásica en el hombre. No tiene resistencia cruzada con tianfenicol. No combinar con otros antibacterianos. Excelente eficacia clínica (caro). No aplicar con vacunas |
| Flumequina | Derivado de cloranfenicol y tianfenicol. Estable, liposol. Alcalino-neutro (pKa 8) | $T_{máx}$ = 1.08 h; F oral = 72%; $C_{máx}$ de 3.5 a 9 μg/ml con dosis de 10 a 20 mg/kg; C promedio = 0.9 a 1.5 μg/ml; buena difusión tisular; Vdss = 2.6 L/kg; exc. renal, $T_{1/2\,\beta}$ = 4.9 h. Retiro tres días | Gramnegativos; especial vs. *E. coli*, 35% de sensibilidad de *Pasteurella* sp. No actividad vs. *Mycoplasma* sp | 12-20 mg/kg/día x 3-5 días en agua o alimento. Se prefiere entre 2 dosis | Estable, bien tolerada, amarga, verifique consumo de agua, evite pH ácido e hipocloritos pues precipita. El ácido acetilsalicílico aumenta excreción de flumequina |
| Gentamicina | Liposoluble ácido (pKa 6.2). Hidrosoluble. La sal sódica (1:1.09) | F = 1-2%, fijación y toxicidad renal si IM o SC. $T_{1/2\,\beta}$ pollo 3.4 h. Retiro cuatro semanas vía parenteral. Junto con vacuna de Marek | Gramnegativos; especial vs. *E. coli*, 35% de sensibilidad de *Pasteurella* sp. No actividad vs. *Mycoplasma* sp | 5-10 mg/kg IM 2 veces por día por tres días. No se recomienda PO | Incompatibilidad química con ampicilina, cefalosporina, eritromicina, fluoroquinolonas. Sólo reservar para parvadas con casos difíciles |
| Josamicina | Hidrosoluble, básica (pKa = 8.2). Sal soluble sulfato (1:1.30) | F oral>75%. Distribución intracelular, concentración 3 a 5 veces superior a las plasmáticas. Retiro de 3 y 5 días; huevo = 0 días | Amplio espectro. Muy activa vs. *E. coli*, *Pseudomonas* sp, *Proteus* sp, *Pasteurella* sp, *Salmonella* sp. *Mycoplasma* sp | 10-20 mg/kg día por 3-5 días en agua, 5-8 en alimento | Palatable, estable, inútil combinar con macrólidos y lincomicina, ineficaz con tianfenicol y florfenicol |

*Continúa*

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Lincomicina | Liposol. Básica (pKa 7.6). Sal hidrosol. HCl (1:1.11) | $T_{max}$ = 1.5 h; F oral = 40-60%; distribución intracelular. Concentración tisular ocho veces superior a la plasmática | Anaerobios. Grampositivos y *Chlamydias*. Con espectinomicina buen efecto vs. *Pasteurella* sp, *E. coli, Mycoplasma* sp | 10 mg/kg/día por 3-5 días en agua; 8-10 en alimento. En aerosol 250 mg/$m^3$ | Resistencia cruzada con macrólidos. Sinergia con espectinomicina. Inútil combinar con macrólidos, florfenicol, tianfenicol, activa macrófagos alveolares |
| Norfloxacina | Fluoroquinolona 2a. generación. Liposoluble, reacción ácídica. Soluble en pH alcalino. Sal nicotinato hidrosoluble estable | F oral = 50%. $C_{máx}$ = 3 μg/ml. Vdss medio. Buena distribución a pulmones pero < que enrofloxacina. Se concentra en GI, excreción fecal y renal. Retiro = 10 días. $T_{1/2\beta}$ 8 h | Menos eficacia micoplasmicida que enrofloxacina. y danofloxacina. Eficaz vs. *E. coli, Pasteurella* sp. (75%), *Haemophilus* sp. (80%) | 10-15 mg/kg/ día por 3-5 días | En brotes moderados de enfermedad crónica respiratoria, tan eficaz como enrofloxacina o danofloxacina. Menos eficacia micoplasmicida. Estable, menos estable en aluminio. Inactivación parcial por hipocloritos. No combinar con otros antibacterianos |
| Marbofloxacina | Se usa la base. Fluoroquinolona de 3a. generación similar a enrofloxacina en potencia | F oral = 65.7%; $T_{máx}$ = 1.8 h; $C_{máx}$ = 2-2.5 μg/ml | Mismo que enrofloxacina | 5 mg/kg | En pruebas clínicas comparativas entre difloxacina, enrofloxacina y marbofloxacina, resultaron igualmente eficaces |
| Oxitetraciclina | Liposoluble. Anfótero, básica (pKa 9.1). Soluble en agua como HCl (1:1.08). Más estable que clortetraciclina. Quela menos en medios ácidos. Quela menos con citrato de calcio | F oral variable según iones en dieta (10-30%). Distribución intra y extracelular. $T_{1/2\beta}$ = 1.7 h. Excreción renal y hepática. Residuo máximo permitido de 1 ppm. Retiro de rastro de siete días | Bacteriostático. Aumenta frecuencia de resistencia por uso continuo. *E. coli, Salmonella* sp. (variable) *Pasteurella* sp. (75%) *P. haemolytica* (10%). Micoplasmicida | Sólo PO = 40 mg/kg/día en agua. 20 mg/ kg en dieta p/control *Mycoplasma* sp. Para Tx en pavos 100-200 mg/L por 5 días | Sinergia con tilosina, tiamulina. Bajar el calcio y acidificar la dieta aumenta F. Antagoniza químicamente β-lactámicos. Renovar dosis c/12 h si pasa por tubería galvanizada. No aplique parenteral. La acidificación de la dieta mejora en un 15% su F |
| Roxarsona | Organo-arsenical, liposoluble ácido. Sal sódica hidrosoluble (1:1.9) | F oral = 15-40%. Distribución extracelular; lenta eliminación, acumulable vía renal y fecal. Retiro 10 días | Bacteriostático vs. *Clostridium* sp., pocos datos en otras bacterias anticoccidiano, efecto contra *Trichomonas* sp., *Histomonas* sp | 5 mg/kg en agua o en alimento (bien calculado) por 21 días como preventivo. 10 mg/kg por 5 días para tratamiento | No inactivada con oxitetraciclina, lincomicina y ionóforos. Neurotóxico cuando se excede levemente la dosis. Su toxicidad ↑ con el estrés. No usar en palmípedos |

*Continúa*

**Cuadro 2.1 Principales características farmacológicas de los antibacterianos en aves** (*continuación*)

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Sulfadiazina | Liposoluble, acídica (pKa 6.4). Sal sódica hidrosoluble (1:1.08). Estable en agua pero tiende a precipitar | F = 80% o más. Distribución extracelular regular difusión tisular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 12 días | Bacteriostática, genera resistencia por plásmidos. Efecto vs. *Eimeria* sp., *Salmonella* sp., *E. coli, Pasteurella* sp. variable | PO = 30-50 mg/ kg/día por 3-5 días o 5-7 días en el alimento | Aditivo con polimixinas. Sinergia con trimetoprim, ormetoprim. Poco palatable (se reduce consumo de agua); con ionóforos disminuye consumo de alimento. Riesgo de cristaluria. Disminuye postura y deforma cascarón con sobredosis |
| Sulfadimidina, Sulfametazina | Liposoluble, acídica (pKa 7.4). Sal sódica y etanosulfonato sódico hidrosolubles (1:1.08; 1:1.76). Estable en agua | F = 80% o más. Distribución extracelular regular, difusión tisular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 12 días | Bacteriostática, genera resistencia por plásmidos. Efecto vs. *Eimerias, Salmonella* sp., *E. coli, Pasteurella* sp | PO = 30-100 mg/kg/día por 3-5 días o 5-7 días en el alimento | Aditivo con polimixinas. Sinergia con trimetoprim, ometoprim. Poco palatable (se reduce consumo de agua); con ionóforos disminuye consumo de alimento. Riesgo de cristaluria, disminuye postura y deforma cascarón con sobredosis. Incompatibilidad química con oxitetraciclina, dihidroestreptomicina |
| Sulfadimetoxina, Sulfamono-metoxina y Sulfametoxi-piridacina | Liposoluble, acídica. Sal sódica hidrosoluble (pKa 6.1) (1:1.07). Estable. SMP = pKa 7.2 | F = 85-90% o más. Distribución extracelular, regular difusión tisular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 12 días | *Coccidia* sp, *Salmonella* sp, *E. coli*, *Pasteurella* sp. Resistencia variable | 50 mg/kg/día por 5-7 días en agua o 10 en el alimento para ambas sulfas | Precipita en aguas duras, con oxitetraciclina y dihidroestreptomicina. Poco palatable. Mayor riesgo de cristaluria en calor y restricción de agua. Con ionóforos disminuye consumo de alimento por sus sales amargas. |
| Sulfaquinoxalina | Liposoluble, acídica. Sal sódica hidrosol (pKa 6.1) (1:1.07). Estable SMP = pKa 7.2 | F = 85-90% o más. Distribución extracelular, regular difusión tisular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 21 días. Dada en el alimento llega a estado estable tisular en un día | *Coccidia* sp., *Salmonella* sp., *E. coli, Pasteurella* sp. Resistencia variable | Con ormetoprim (alimento) o trimetoprim (agua) 7.5 mg/ kg. Sola 75 mg/ kg/día por 3 días máximo. (400 ppm) | Precipita en aguas duras. Poco palatable, precipita con oxitetraciclina y dihidroestreptomicina > riesgo de cristaluria en calor y restricción de agua. Con ionóforos disminuye consumo de alimento. No se trate nunca más de tres días. Nefrotoxicidad, diátesis hemorrágica |

*Continúa*

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Sulfacloro-piridacina | Sal sódica hidrosoluble, se usa con trimetoprim. Estable | Rápida absorción; F = 80-85%. $T_{1/2\beta}$ = 2-3 h. Excelente distribución. Vdss = 1.6 L/kg. Retiro en siete días | Mayor potencia antibacteriana de todas las sulfonamidas. Baja eficacia vs. *Eimeria* sp. Espectro amplio: *E. coli, Salmonella* sp, *Pasteurella* sp, *Haemophilus* sp | 200 mg/kg/día de la mezcla. 5:1 con trimetoprim por 3-5 días | Más estable en aguas duras. No se mezcle en el agua con vitaminas, tetraciclinas, aminoglicósidos. Menos efectos colaterales que otras sulfonamidas |
| Tiamulina | Liposoluble, básica (pKa = 7.6). Sal hidrosoluble = fumarato ácido (1:1.32). La forma blindada es más estable y no forma agregados con el calor | F oral = variable, datos desde 40 hasta 70%. $Cp_{máx}$=0.7 a 3.5 μg/ml. Distribución intracelular 3 a 5 veces superior a las plasmáticas. Excreción urinaria y biliar; $T_{1/2\beta}$ = 2-3 h Retiro en tres días | Actividad especial *vs. Mycoplasma* sp., *Actinobacillus* sp, *Pasteurella* sp (medianamente sensible) y *E. coli* (variable) | ∗15-20 mg/kg/día/3-5 días en agua. ∗5-8 días en alimento. ∗25-50 mg/kg/día/3-5 días en la dieta por ∗125-250 ppm en el agua | Antagonismo químico con β-lactámicos. Neurotoxicidad al asociarse con ionóforos (maduramicina, salinomicina, lasalocida, etc.) |
| Tianfenicol | Derivado del cloranfenicol, liposoluble. Básico-neutro. Liposol (pKa 7.8) | F oral = 78-80%. $Cp_{máx}$ = 4-8 μg/ml. Amplia penetración tisular. Excreción urinaria y poco fecal $T_{1/2\beta}$ = 2.5 h. Retiro en siete días | *E. coli, Salmonella* sp, *Pasteurella* sp, *Haemophilus* sp. Resistencia por plásmido, cruzada por cloranfenicol | ∗20 mg/kg/día por 3-5 días en el agua. ∗En alimento 400 ppm es metafiláctica | No induce anemia aplásica en el hombre. No tiene resistencia cruzada con florfenicol. No combinar con otros antibacterianos. Se ha sugerido que tiene especial penetración tisular. No aplicar con vacunas |
| Tilmicosina | Liposoluble, macrólido sintético, básico. Se da en forma de fosfato | Rápida absorción; Vd elevado, amplia distribución a tejidos resp. $T_{1/2\beta}$ prolongada. Retiro de rastro aproximado en 14 días | Sólo para control micoplasmosis. CMI *P. synoviae* 0.05 mg/ml *M. gallisepticum* 0.025 mg/ml *M. rhinotracheale* 0.03 mg/ml *Pasteurella multocida* 0.06 mg/ml | 50-250 mg/L. 10-20 por 3-5 días. 300-500 ppm | No existen preparados comerciales con este principio activo |
| Tilosina | Liposoluble, básica (pKa 7.1). Sal hidrosoluble tartrato; en alimento sal fosfato (1:25 y 1:11). Buena estabilidad en solución | F oral = variable, datos desde 40 hasta 70%. $Cp_{máx}$ = 2-4 μg/ml. Distribución intracelular 3 a 5 veces superior a las plasmáticas. Excreción urinaria y biliar; $T_{1/2\beta}$ = 1-2 h. Retiro en un día | Sensibilidad de *Chlamydia* sp, *Mycoplasma* sp, *Pasteurella* sp. Resistencia cruzada con macrólidos | 50-100 mg/kg/día por 3-5 días en agua o 5-8 días | Efecto potenciado con oxitetraciclina, clortetraciclina, sumación con sulfonamidas. Antagonismo con β-lactámicos y lincomicina |

### ¿Existe cero toxicidad al aplicar antibacterianos?

Se tiene la idea de que los antibacterianos modernos no son tóxicos en aves; sin embargo, pueden ser inmunodepresores, lo que se ha comprobado durante el uso de algunas sulfonamidas, nitrofuranos, tianfenicol, oxitetraciclina, florfenicol y clortetraciclina. Hay otras que pueden no tener efecto adverso alguno (fluoroquinolonas y ciertos β-lactámicos), o incluso aumentar su actividad inmune (lincomicina, macrólidos como la eritromicina, tilmicosina, fosfomicina y josamicina).

Prácticas empíricas, como aumentar la cantidad de cloro libre en el agua o cobre (a partir de sulfato de cobre), o nebulizar el ambiente con desinfectantes aldehídos, merman de forma evidente la salud de la parvada y representan un factor que facilita las infecciones oportunistas. La aplicación de fuentes de yodo al agua puede aumentar el metabolismo basal del ave, ya que la tiroides capta el 99% de lo consumido. No resulta extraño entonces que, dentro de la cultura popular, se considere al yodo (y yodóforos) como un remedio "caliente"; por lo que el común de la gente de campo, basada en un conocimiento que sustenta en la tradición, lo aplica sólo en las noches, cuando la temperatura ambiental desciende. (Ver toxicidad de yodóforos en el capítulo 6, Desinfección en avicultura.)

Todo profesionista debe reconocer los signos de intoxicación por yodo excesivo en el agua, como lagrimeo, hipertermia, alteraciones respiratorias, taquicardia e intranquilidad, y signos que a menudo no se perciben en la rutina clínica, como la elevación de la temperatura corporal (a lo cual con frecuencia no se le toma en cuenta en zonas con climas calurosos), pero que inciden en forma desfavorable en la salud de la parvada.

Es importante poner énfasis en que "una parvada sana no requiere antibacterianos". En forma adicional, en una administración como promotores, se deberán considerar los efectos que sobre la salud del consumidor pueden generar los residuos. Para cada antibacteriano existe un nivel de tolerancia (MRL = *maximum residue level*), término que describe: "la concentración de antimicrobianos permitida en tejidos animales en el momento del sacrificio y que asegura que los residuos de fármacos o sus metabolitos no causarán efectos dañinos si son ingeridos". (Ver capítulo 11 de residuos.)

### ¿Qué eficacia se hubiera obtenido de haberse administrado otro antibacteriano o qué curso tomaría la enfermedad al no administrar antibacteriano alguno?

Aunque no es costumbre, la presión económica-productiva del sector obliga al veterinario a someter su tratamiento elegido a pruebas clínicas controladas, para determinar si su eficacia es real o es sólo una percepción. Las evaluaciones clínicas deben, por obligación, considerar la inclusión de un grupo denominado "estándar de oro" (el mejor medicamento reconocido para el problema específico).

Dada la naturaleza autolimitante de muchas enfermedades y para estimar de manera más precisa la relación "costo:beneficio" de un tratamiento determinado, se recomienda de manera ideal incluir un grupo de animales no tratados. Si esta sugerencia no es viable en la práctica, es posible la obtención de un diagnóstico preciso con el correspondiente aislamiento bacteriológico, para poder correlacionar la eficacia observada con el medicamento administrado (llevar a cabo antibiogramas e isobologramas).

No son pocos los ejemplos en los que el veterinario adscribe eficacia para un problema respiratorio a una mezcla incompatible (*v.gr.*, enrofloxacina-trimetoprim; enroflaxina-gentamicina, etc.), o a antibacterianos que no se absorben por vía oral (neomicina, apramicina, colistina, entre otros); por ello, resulta poco descabellado decir que las aves se curaron solas o que un medicamento tuvo un efecto curativo a pesar del veterinario y no gracias a su intervención.

Cualquier experimento debe cuantificar, además de la mortalidad, la ganancia de peso, la conversión alimenticia, el rendimiento de la parvada o lote, las reincidencias a esa u otras enfermedades durante el ciclo y la relación costo-beneficio de la intervención farmacológica.

## ¿El tiempo de retiro fue el apropiado?

Aunque en muchos países se cuenta con información escrita y debidamente reglamentada por las autoridades locales, así como con centros de orientación para que el veterinario determine el tiempo de "retiro de rastro" para cada agente, se puede utilizar como aproximación (cuando no se ha generado la información analítico-cuantitativa correspondiente) la simple operación de multiplicar por 20 la vida media de posdistribución ($T_{1/2\,\beta}$) del fármaco. Este procedimiento es muy útil, pero no se aplica para medicamentos con una vida media adicional a la de posdistribución (denominada $T_{1/2\,\gamma}$), como es el caso de los aminoglucósidos, las polimixinas (ambos por vía parenteral, pues no se absorben por vía oral), en las que el tiempo de retiro puede extenderse hasta por un mes. Es menester enfatizar que la información sobre la cinética de eliminación de residuos debe regularse por las autoridades locales, a través de institutos de investigación y universidades acreditadas, pues a menudo la información generada por las compañías farmacéuticas está ligada a intereses económicos y, por lo tanto, puede ser poco confiable. Por ejemplo, una compañía farmacéutica internacional asegura que su ampicilina se distribuye de forma amplia a todo el organismo, pero que no contamina el huevo. En contraste, la literatura especializada reconoce su acumulación en yema de huevo y propone un retiro de este producto de por lo menos ocho días tras la medicación durante tres días. Las implicaciones económicas de esta información son evidentes y es probable que las diferencias se deban a que, si se toman muestras de huevo los primeros días posteriores a la última medicación, el huevo ya estará formado o casi constituido por completo, por lo que es poco probable e incluso imposible para muchos medicamentos llegar a contaminarlo. Por el contrario, el huevo que está en formación estará listo para salir en cuatro o seis días y a ése sí se le puede llegar a contaminar con medicamento.

Los tiempos de retiro no sólo dependen del principio activo sino del preparado en particular que se haya usado.

Es innegable que la obligación del médico veterinario especialista en avicultura es proveer carne y huevo de calidad al consumidor. Sin embargo, es opinión de los autores de esta obra que se ha llevado al extremo irracional la búsqueda de residuos, trayendo como consecuencia el miedo inducido en la sociedad por el uso de residuos farmoquímicos en productos avícolas. A pesar de todo ello, cabe aclarar que a la fecha no existen referencias científicas que avalen que tal o cual residuo

de farmoquímicos ha generado muertes o algún brote poblacional de cáncer. Ésta es la causa de la eliminación de los nitrofuranos de muchos países. Las "razones" incluyeron en Estados Unidos la incapacidad de la compañía que los vendía para presentar un método confiable de detección cromatográfica y la denominada cláusula Delaney, la cual detalla que un elemento carcinogénico potencial no debe entrar a la cadena alimenticia. Pero los nitrofuranos se biotransforman en forma muy rápida en el ave en dos metabolitos denominados AOZ y FOZ. El primero es el más abundante y existe información contradictoria acerca de su potencial carcinogenicidad, a dosis miles de veces superiores a las que se encontrarían en aves, huevos o en forma libre (en contraste con la forma unida a proteína en la que se encuentra en las aves). Sin embargo, el ser humano ha desarrollado sistemas de detección rápida y sensible (Ridascreen®), que pueden detectar cien por ciento o menos de metabolito de la furazolidona (AOZ), pero no hay una sola evidencia sólida que demuestre concentraciones tóxicas o genotóxicas de este nivel.

No deja de parecer absurda dicha situación, por lo que no podemos menos que invitar a la reflexión a partir del siguiente cuestionamiento: ¿cómo se pueden prohibir fármacos como los nitrofuranos en un mundo en el que se permite fumar?[2]

### ¿Cuál es la viabilidad/labilidad de mi antibacteriano o mezcla de ellos en el tanque de agua o en el alimento?

Debe tomarse en cuenta la viabilidad química de un antibacteriano añadido al tanque; p. ej., los antibacterianos β-lactámicos (penicilinas naturales y cefalosporinas de primera y segunda generaciones) son tan inestables en solución, que en ocasiones las cualidades del agua y del ambiente hacen que no resulte congruente administrarlos por esta vía; la cefotaxima y ceftriaxona sódicas (cefalosporinas inyectables de 3a. generación) pueden permanecer asequibles hasta por 72 h, pero no se absorben vía oral. Las posibles excepciones a esta rápida degradación son la ampicilina trihidratada y la amoxicilina trihidratada, que llegan a tener biodisponibilidades por arriba del 35 y 40%, cuando se encuentran en preparados blindados con polímeros o recubierta similar. Para que exista esta biodisponibilidad debe asegurarse su aplicación en agua limpia y fría, de elevada potabilidad y que no contenga sales excesivas. Además, se recomienda se restrinja el agua de bebida de 30 a 45 minutos para fomentar el consumo rápido de la dosis agregada al tanque. Éste debe tener tapa sellada, pues los medicamentos son sensibles a la luz y a la temperatura, por lo que en el tanque de agua, ésta última no debe sobrepasar los 45°C. Por añadidura, dada la $T_{1/2\,\beta}$ tan corta de la amoxicilina en aves (menor a una hora), se debe dotar el tinaco con amoxicilina para tratar de ofrecer, al menos dos veces al día, el medicamento y lograr que se cumplan las variables ideales para un β-lactámico (mínimo dos veces arriba de la CMI por al menos el 75% del intervalo de dosificación), como se muestra en la **figura 2.7.**

[2] El tabaco es responsable directo de más del 40% de los cánceres en el mundo y es hasta 40 veces más peligroso el humo que inhala el fumador pasivo que el activo.

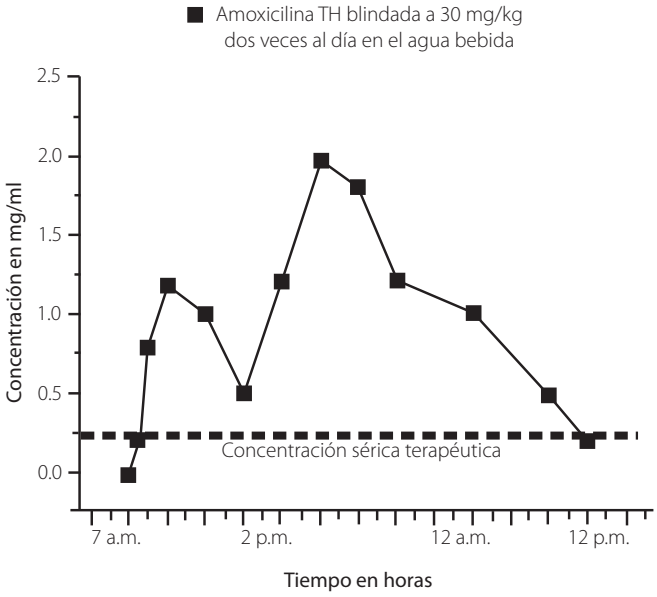



**Figura 2.7** Se demuestra cómo se pueden lograr concentraciones séricas más congruentes con la farmacocinética-farmacodinamia de la amoxicilina (un antibacteriano dependiente del tiempo) y dada su labilidad en el agua y cómo la simple maniobra de elevar la dosis no es suficiente como para lograr concentraciones por más tiempo.

La acumulación de sedimentos, sarro, óxido, el material galvanizado, la presencia de materia orgánica en el agua (algas, exceso de coliformes, la adición conjunta de vitaminas, etc.) y la presencia de elementos inorgánicos (cloro, sulfato de cobre, entre otros), afectan en forma notable la biodisponibilidad de los antibacterianos. Asimismo, muchos antibacterianos son sensibles a la luz, como las fluoroquinolonas, β-lactámicos y nitrofuranos, por lo que si el tanque no tiene tapa será inevitable la degradación del principio activo.

Existen además las incompatibilidades químicas, generadas a menudo por el productor y en ocasiones por la medicación prescrita por el médico veterinario. Abundan preparados en el mercado que contienen mezclas de dudosa compatibilidad, a pesar de provenir de una industria manufacturera de farmacéuticos para uso veterinario. Por ello, el veterinario debe considerar si la mezcla de antibacterianos que está utilizando es congruente o no.

## ❑ Interacciones medicamentosas

Se entiende por "interacción medicamentosa" la modificación del efecto de un fármaco por la presencia de otro u otros fármacos que dan lugar a un efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo habitual a lo previsto. Cuando se administran dos fármacos es posible que se produzca una interacción medicamentosa, al aplicar tres es muy probable, y al suministrar cuatro lo difícil será que aquella no se produzca.

Las interacciones pueden clasificarse de diferentes formas: según las consecuencias ocasionadas, el sitio de la interacción o el mecanismo por el que se produce.

*Interacciones según las consecuencias de la interacción.* Se clasifican en benéficas o adversas. Es interacción benéfica cuando la misma aumenta la efectividad terapéutica, como sucede con la combinación de oxitetraciclina con tilosina o clortetraciclina con tiamulina. Son combinaciones que mejoran el efecto antimicoplásmico que cada fármaco tiene y aumentan su acción contra patógenos como *Pasteurella* sp. Por el contrario, una interacción adversa ocurre cuando la misma disminuye la eficacia terapéutica —como sucede cuando se administra una fluoroquinolona y trimetoprim o tianfenicol con eritromicina— o bien se llega a un efecto tóxico como cuando se administra tiamulina a pollo medicado con ionóforos.

*Interacciones según el sitio de la interacción.* Se clasifican en externas o por incompatibilidad fisicoquímica. Generan precipitación o inactivación (aun sin precipitación o cambio de apariencia); e internas, las que ocurren ya en el ave a nivel del tubo gastrointestinal, hígado o en el sitio de acción.

Las interacciones según el mecanismo de producción se clasifican en:

**De carácter farmacéutico.** Se refieren a incompatibilidades fisicoquímicas que impiden mezclar dos o más fármacos en la misma solución, p. ej., ampicilina o amoxicilina y vitaminas en un mismo depósito de agua, enrofloxacina con gentamicina, entre otros.

**De carácter farmacocinético.** Se deben a modificaciones producidas por el fármaco sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de otro. Este terreno está poco estudiado en avicultura, pero sin duda debe haber interacciones entre anticoccidianos y antibacterianos o entre aminoácidos y vitaminas, sólo por dar un par de ejemplos.

**De carácter farmacodinámico.** Son las debidas a modificaciones en la respuesta del órgano efector que originan fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. La interacción puede estar a nivel del receptor (antagonismo, hipersensibilización, desensibilización), a nivel de los procesos moleculares subyacentes a la activación de los receptores, o a nivel de sistemas fisiológicos distantes que se contrarrestan o contraponen entre sí.

En la práctica, a menudo se utilizan mezclas que no han demostrado ser complementarias (potenciadas o sinergistas). Para que una mezcla de dos o más fármacos demuestre compatibilidad, deben realizarse isobologramas (cultivos bacterianos con cantidades variables de los dos antibacterianos, desafiando el crecimiento de los patógenos en contra de los que se ha de aplicar el medicamento). Si se incluyen más de dos antibacterianos se deberán realizar pruebas con todas las combinaciones posibles en isobologramas seriados; p. ej., antibacteriano a+b, a+c y c+b+c y a. Es de resaltar que esta prueba se hace para bacterias específicas y que no existe sinergia o potenciación universal; p. ej., oxitetraciclina o clortetraciclina + tilosina tienen un efecto potenciado o complementario demostrado sólo contra *Pasteurella* sp, por lo que no se puede extrapolar o rechazar este efecto a otros microorganismos sin antes experimentar. Se ha intentado generar algunas reglas de sinergia y antagonismo con base en los mecanismos de acción, pero esto no es del todo posible. En ocasiones, algunas mezclas que no son en apariencia compatibles llegan a serlo; p. ej., la combinación de josamicina con trimetoprim vs. *Escherichia coli* y *Mycoplasma* sp; o bien la composición de tri-

metoprim con polimixina E contra *Salmonella* sp o incluso la fosfomicina con la ceftriaxona contra *E. coli.* Estudios realizados en laboratorios de varios países, con 1 736 cepas aisladas de *Escherichia coli* y 107 de *Pasteurella multocida*, demostraron que la mezcla trimetoprim-sulfacloropiridacina posee considerable actividad antibacteriana *in vitro* frente a ambas especies de bacteria. Asimismo, algunas mezclas son con claridad antagónicas *in vitro*, como es el caso de la enrofloxacina con el trimetoprim o gentamicina; las tetraciclinas y sulfonamidas con los β-lactámicos, etc. No obstante, a menudo tienen aceptación comercial porque el veterinario "percibe" una eficacia aumentada.

Otra resultante de las combinaciones es la indiferencia o no interferencia, como en el caso del olaquindox con eritromicina contra *Mycoplasma* sp, caso éste en el que la presencia del olaquindox sirve para actuar sobre bacterias gramnegativas, mientras que la eritromicina ejerce sus efectos micoplasmicidas. Empero, no actúan en conjunto, son indiferentes cada una a la acción de la otra *in vitro*, aunque *in vivo*, sus efectos se complementen en lo clínico.

Además de realizar pruebas *in vitro*, las sinergias deben demostrarse *in vivo*, dado que se debe considerar la farmacocinética de los componentes, p. ej., la neomicina pudiera tener un efecto complementario con la oxitetraciclina contra *Escherichia coli*, *in vitro*, pero dado que la neomicina no se absorbe, su eficacia a nivel sistémico es nula. En otras palabras, la mezcla de antibacterianos debe ser racional y complementaria *in vitro*, pero sobre todo *in vivo*. Analicemos un "hecho" que el veterinario cree cierto: las sulfonamidas con trimetoprim tendrán efectos variables *in vivo* dado que, a diferencia de lo que sucede en el hombre, en el que la $T_{1/2\,\beta}$ de trimetoprim es de 10 h, en aves el mismo valor es de tan sólo 1 a 3 h, con lo que sólo al principio de la medicación habrá sinergia, pues la proporción que debe guardar la sulfonamida con el trimetoprim para que esto ocurra es no más de 16:1. En la **figura 2.8** se presenta la cinética plasmática de la sulfacloropiridacina con el trimetoprim en pollos de engorda. En ella se aprecia que la sinergia desaparece a las 3 y 4 h de haber administrado la combinación vía el agua de bebida. También se aprecia que la redosificación del trimetoprim puede generar concentraciones plasmáticas más compatibles con el mantenimiento de la proporción ya mencionada. La repercusión clínica debe ser importante, ya que el efecto de la sulfonamida —sumado de manera simple con el trimetoprim— es 20 veces inferior al efecto de la acción conjunta. Las investigaciones han logrado una sinergia por más tiempo mediante preparados de liberación sostenida de trimetoprim. En la misma **figura 2.8** se presentan los resultados evaluando la concentración-actividad de esta combinación.

En el **cuadro 2.2** se presentan algunas incompatibilidades fisicoquímicas de medicamentos usados en aves. El profesionista debe estar consciente de que no se pueden realizar combinaciones a pie de tinaco (tanque de agua) o mezclar por decisión empírica sustancias en el alimento sin antes realizar pruebas de compatibilidad química. En la **figura 2.9** se presentan dos diagramas de flujo para llevar a cabo nuevas combinaciones de medicamentos.

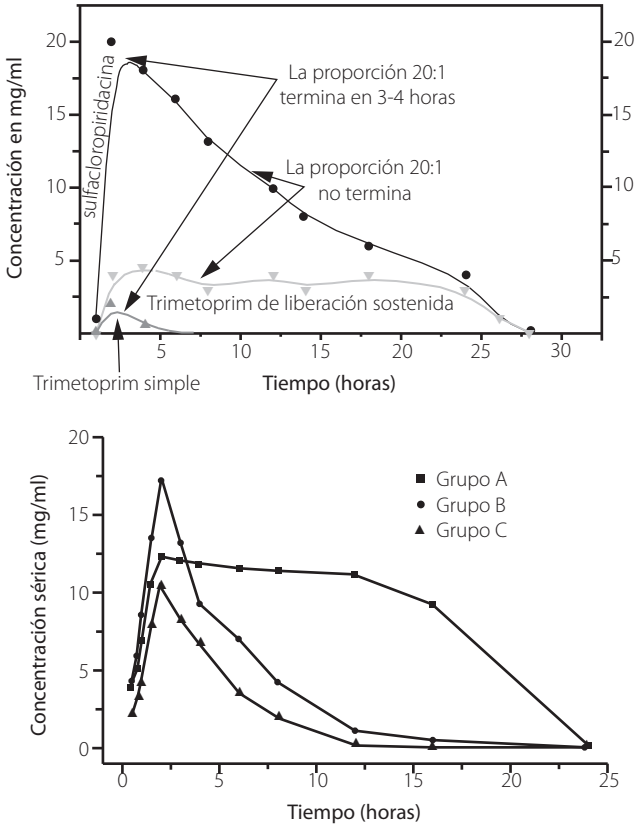



**Figura 2.8** En la primera gráfica se aprecia cómo desaparece la acción conjunta de sulfonamida con trimetropim en unas cuantas horas. En la gráfica siguiente se presentan las concentraciones medias (expresadas como actividad antibacteriana), de tres combinaciones de sulfacloropiridacina-trimetoprim (SCP-TMP), administrada a pollos en el agua de bebida: grupo A medicado con una formulación estándar de (SCP-TMP 5:1) y medicado a lo largo del día con una formulación de TMP de liberación sostenida para dar una dosis final de 30 mg/kg de cada fármaco; grupo B que recibió la misma dosis que A 30 mg/kg de cada uno (1:1), pero administrado como una sola dosis sin liberación sostenida de TMP y el grupo C que recibió SCP-TMP 5:1 en un prepardo estándar (30 mg/kg y 6 mg/kg, respectivamente).

**Cuadro 2.2 Interacciones químicas que pueden presentarse en la terapéutica avícola. Es importante señalar que las incompatibilidades señaladas pueden evitarse con la asistencia de formas farmacéuticas y vehículos especiales**

| Fármaco o sustancia | Fármaco B | Interacción |
|---|---|---|
| Aminoácidos | Todos | Los aminoácidos tienden a reaccionar con la mayoría de los medicamentos |
| Ampicilina y amoxicilina | Extremadamente reactivos | No mezclar. Administrar solos en agua fresca. Altamente reactivos |

*Continúa*

| Fármaco o sustancia | Fármaco B | Interacción |
|---|---|---|
| Azúcar o edulcorantes similares | Ampicilina, amoxicilina clortetraciclina, eritromicina, sulfonamidas | Degradación de fármacos acídicos y algunas bases |
| Electrólitos | Tetraciclinas, fluoroquinolonas y quinolonas, β-lactámicos | Formación de quelatos y otro tipo de asociaciones (enrofloxacina forma dímeros con el calcio) |
| Bicarbonato de sodio | Soluciones con calcio, tetraciclinas, fosfomicina cálcica, ampicilina, amoxicilina | Formación de precipitados o inactivación |
| Ampicilina y amoxicilina | Cloruro de calcio y otras sales de calcio, fenicoles, lincomicina, kanamicina, polimixina B, vitaminas, en particular del complejo B y vitamina C | Formación de precipitados o inactivación |
| Ceftiofur Na, ceftriaxona Na o cefotaxima Na | No combinar con algún otro fármaco | Altamente reactivos. Sólo se ha demostrado su compatibilidad y persistencia de actividad antibacteriana al mezclarlos con el vehículo y la vacuna de Marek |
| Florfenicol | Alcohol benzílico, tetraciclinas, macrólidos, kanamicina, gentamicina, ampicilina, fenotiazina, sulfonamidas (sulfadiazina), polimixinas | Formación de precipitados o inactivación |
| Colistina (polimixina E) sulfato | Cefalosporinas en general, clortetraciclina y oxitetraciclina, eritromicina | Formación de precipitados o inactivación. Las soluciones son lábiles a la luz |
| Eritromicina etilsuccinato | Ampicilina, amoxicilina, colistina, lincomicina, fenicoles, azúcar y edulcorantes en general | Formación de precipitados o inactivación |
| Lincomicina HCl o base | β-lactámicos, eritromicina, sulfonamidas | Formación de precipitados o inactivación |
| Nitrofuranos (furazolidona y furaltadona) | Aminoglucósidos (posiblemente apramicina), polimixina B, tetraciclinas | Formación de precipitados o inactivación |
| Penicilina G o Pen. V | Fenicoles, sulronamidas, eritromicina | En general no se debe mezclar con ningún medicamento |
| Tetraciclinas (principalmente clortetraciclina, pero también tetraciclina y oxitetraciclina) | Levamisol, álcalis, aminoglucósidos, ampicilina, penicilina y β-lactámicos, neomicina, soluciones que contengan calcio, florfenicol, cefalosporinas, eritromicina, soluciones con hierro dextrano, electrólitos, bicarbonato de sodio, algunas sulfonamidas, p. ej., sulfadiacina, sulfafurazol, vitaminas del complejo B | Formación de precipitados o inactivación. Las soluciones de teraciclinas son lábiles a la luz |
| Polimixina B | Ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, fenicoles, clortetraciclina, algunas sulfonamidas | Formación de precipitados o inactivación. Las soluciones de polimixina B son lábiles a la luz |

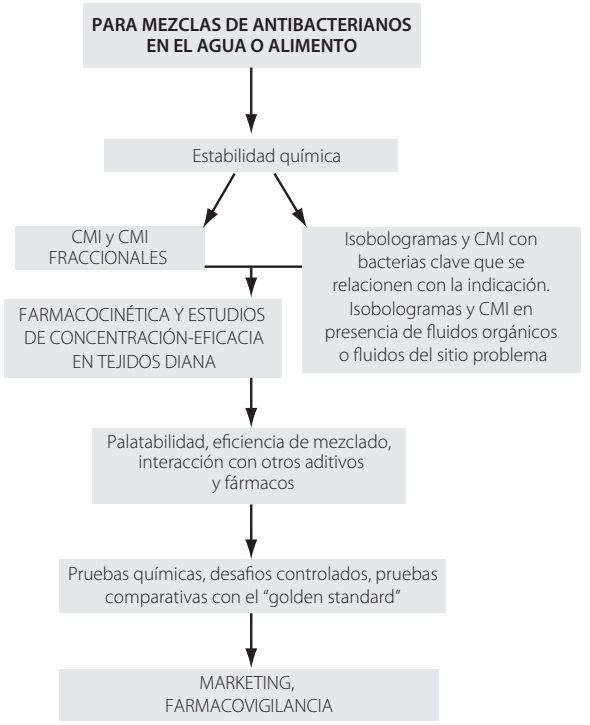



**Figura 2.9** Flujograma mínimo para evaluar si una combinación dada tiene valor terapéutico adicional con respecto a los fármacos por separado y si existe o no compatibilidad de los componentes. Aun después de esta evaluación se debe implantar un sistema de farmacovigilancia para determinar posibles interacciones indeseables o deseables, así como nuevas incompatibilidades químicas.

## Lecturas recomendadas

Abd El Aziz MI; Agag AE. Influence of some antibiotics used as growth promotors on immune response of chickens. Assiut Vet. Med. J. 1996; 35:64-75.

Abd El Aziz MI; Aziz MA; Soliman FA; Afify NA. Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin in chickens. Br. Poultry Sci. 1997; 38:164-168.

Afifi N.A.; El Sooud, K.A. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. Br. Poultry Sci., 1997; 38:425-428.

Afifi NA; Ramadan A. Kinetic disposition, systemic bioavailability and tissue distribution of apramycin in broiler chickens. Res. Vet. Sci. 1997; 62:249-252.

Al-Ankari AS; Homeida AM. Effect of antibacterial growth promoters on the immune system of broiler chicks. Vet. Immunol. Immunopathol. 1996; 53:277-283.

Albuquerque R de; Ghion E; Lima GC de; Carvalho AFM de; Carvalho AM de; Castro AGM de; Bellagamba LC. Combination of salinomycin and tiamulin in feed for broilers. Brazilian J. Vet. Res. An. Sci, 1995; 32:165-169.

Anadon A; Martinez Larranaga MR; Diaz MJ. Pharmacokinetics of tetracycline in chickens after intravenous administration. Poultry Sci. 1985; 64:2273-2279.

Anadon A; Martinez Larranaga MR; Diaz MJ; Bringas P; Fernandez MC; Fernandez Cruz ML; Iturbe J; Martinez MA. Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens. Avian Pathol. 1994; 23:79-90.

Anadon A; Martinez Larranaga MR; Diaz MJ; Bringas P; Martinez MA; Fernandez Cruz ML; Fernandez MC; Fernandez R Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens. Am. J. Vet. Res. 1995; 56:501-506.

Anadon, A.; Martinez Larranaga, M.R.; Diaz, M.J.; Bringas, P.; Fernandez, M.C.; Martinez, M.A.; Fernandez Cruz, M.L. Pharmacokinetics of amoxicillin in broiler chickens. Avian Pathol. 1996; 25:449-458.

Atef M; El-Gendi AYJ; Youssef SAH. Some pharmacokinetic and microbiologic aspects of flumequine in chickens. Archh. geflügelk. 1987; 50:144-148.

Bayhan A; Unal P; Yentur G. Detection of erythromycine residues in broiler chicken tissues. Fleischwirtschaft. 1995; 76:825-826.

Blanco, J.E.; Blanco, M.; Mora, A.; Blanco, J. Prevalence of bacterial resistence to quinolones and other antimicrobials among avian *Escherechia coli* strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain. J. Clin Microbiol. 1997; Aug 35:2184-2185.

Brown SA. Fluoroquinolones in animal health. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1996; 19:1-14.

Bushby SRM. Sulfonamide and trimethoprim combinations. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1980; 176:1049-1053.

Chaleva EI; Vasileva IV; Savova MD. Absorption of lincomycin through the respiratory pathways and its influence on alveolar macrophages after aerosol administration to chickens. Res.Vet. Sci. 1994; 57:245-247.

Charleston B; Gate JJ; Aitken IA; Reeve Johnson L. Assessment of the efficacy of tilmicosin as a treatment for *Mycoplasma gallisepticum* infections in chickens. Avian Pathol. 1998; 27:190-195.

Cizek A.; Kovarik K. Antibiotic resistence in strains of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis* isolated from poultry in the Czech Republic 1991-1992. Vet Med (Praha). 1994; 39:551-557.

Donoghue DJ; Hairston H; Henderson M; McDonald M; Gaines S; Donoghue AM. Modeling drug residue uptake by eggs: yolks contain ampicillin residues even after drug withdrawal and nondetectability in the plasma. Poultry Sci. 1996; 76:458-462.

Dorrestein DJ; Van Miert ASJPAM. Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1988; 11:33-44.

Dorrestein GM; Van Gogh H; Rinsema JD. Pharmacokinetic aspects of penicillin aminoglicosides and chloramphenicol compared to mammals. A review. Vet. Quarter. 1984; 6:216-225.

El Sayed MGA; Abd El Aziz MI; El Kholy MHH. Kinetic behaviour of sulphaquinoxaline and amprolium in chickens. Deutsche Tieraer. Woch. 1995; 102:481-485.

El Sayed MGA; El Aziz MI; El Komy AAA; El Din HS. Serum concentrations and tissue residues of spectinomycin in chickens. Deutsche Tieraer. Woch. 1995; 102:446-450.

Espigol C; Artigas C; Palmada J; Pages A. Serum levels of doxycycline during water treatment in poultry. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July 1997. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1997; 20 Supplement:192-193.

Fang BingHu; Chen ZhangLiu; Feng QiHui; Chen ZL; Fang BH; Feng QH. Pharmacokinetic studies of chlortetracycline and chloramphenicol combination in healthy and diseased broilers infected with *Mycoplasma gallisepticum*. Acta Vet. Zoot. Sinica. 1995; 26:53-58.

Freidlin PJ; Hoexter S; Bock R; Ziv G; Samberg Y; Risenberg R; Inbar A. Polymyxin B: pharmacokinetics of single doses given intravenously and intramuscularly to turkeys, and minimal inhibitory concentrations for *Escherichia coli* and *Pasteurella multocida*. J. Vet. Med. Series B. 1992; 39:649-661.

Garcia Ovando H; Luders C; Gorla N; Errecalde C; Prieto G. Intravenous pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in broiler chickens. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July 1997. J. Vet. Pharmacol. Ther. 20 Supplement: 1997; 203-204.

Goater E. Utilisation des antifectieux dans l'espèce poule. L'Aviculteur. 1988; 486:1-12.

Goodnough MC; Johnson EA. Control of *Salmonella enteritidis* infections in poultry by polymyxin B and trimethoprim. App. Environ. Microbiol. 1991; 57:785-788.

Guyonnet, J.; Pacaud, M.; Doisi, A.; Spavone, F.; Hellings, P.H. Residue depletion of flumequine after a continuous oral administration via drinking water in broilers. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1997; 20 Supplement:206-207.

Huber WG. Antiseptics and Desinfectants. En: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Eds. Booth NH; McDonald LE. Iowa State University Press/Ames, Iowa. 1988; pp:765-784.

Jordan FTW; Horrocks BK. The minimum inhibitory concentration of tilmicosin and tylosin for *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* and a comparison of their efficacy in the control of *Mycoplasma gallisepticum* infection in broiler chicks. Avian Dis. 1996; 40:326-334.

Kietzmann, M.; Knoll, U.; Glunder, G. Pharmacokinetics of enrofloxacin and danofloxacin in broiler chickens. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1997; 20 Supplement:202.

Koenraad PMFJ; Jacobs Reitsma WF; Laan T van der; Beumer RR; Rombouts FM. Antibiotic susceptibility of *Campylobacter* isolates from sewage and poultry abattoir drain water. Epidemiol. Infec. 1996; 115:475-483.

Lublin A; Mechani S; Malkinson M; Weisman Y. Efficacy of norfloxacin nicotinate treatment of broiler breeders against *Haemophilus paragallinarum*. Avian Dis. 1993; 37:673-679.

Moreno, L.; Serrano, J.M.; Reja, A.; Guimera, E.; Escudero, E. Pharmacokinetics of oxytetracycline after intravenous administration at two dose levels to hens. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1996; 19:495-497.

Nagata T; Saeki M. Determination of thiamphenicol residues in chicken muscles by column liquid chromatography. J. Chromatog. Biomed. App. 1996; 565:471-476.

Nikolovski J; Nikolovski-Stefanovic Z; Damnjanovic N; Kaluderovic V. Selection and application of antibiotics in treatment of bacterial diseases in poultry. Zivinarstvo. 1997; 32:207-211.

Paige, J.C.; Tollefson, L.; Miller, M.A. Health implications of residues of veterinary drugs and chemicals in animal tissues. Vet. Clin North Am Food Anim Pract. 1999; 15:31-43.

Piddock LJV; Wray C; McClaren I; Wise R. Quinolone resistance in *Salmonella spp*.: veterinary pointers. Lancet. 1995; 336:125.

Puyt JD. Antibiotic therapy in poultry production. Bulletin des G.T.V. 1995; 5:17-110.

Rios A; Martinez Larranaga MR; Anadon A. Plasma disposition of florfenicol in broiler chickens following intravenous administration. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July 1997. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1997; 20 Supplement:182.

Rolinksi Z; Kowalski C; Wlaz P. Distribution and elimination of norfloxacin from broiler chicken tissues and eggs. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July 1997. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1997; 20 Supplement:200-201.

Russel ID. Proper water medication with good water systems. Poultry Digest. 1992; January:40-48.

Serrano JM; Moreno L; Rosado I; Guimera E; Escudero E; Santiago D. Biliary elimination kinetics of oxytetracycline in laying hens. Proceedings of the 7th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology International Congress, Madrid, Spain, 6-10 July 1997. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1997; 20 Supplement:191.

Shen RuiZhou; Zhao SongHao. Study on the therapeutic efficacy of norfloxacin and other drugs on experimentally induced pullorum disease. Chin. J. Vet. Med. 1993; 19:23-24.

Sumano L.H; Ocampo C.L. ¿Es la combinación de antimicrobianos que está utilizando sinérgica, antagónica o indiferente? Memorias de la XXIII Convención Anual de Asoc. Nal. de Esp. En Ciencias Avícolas. Puerto Vallarta, Jal., México, mayo, 1998; pp. 240-243.

Sumano L.H. y Brumbaugh G.W. Farmacología clínica de los aminoglicósidos y los aminociclitoles en medicina veterinaria. Vet. Mex. 1995; 26:1-15.

Sumano L.H. y Mateos T.G. Ventajas y desventajas de los antimicrobianos disponibles en México. Memorias del Curso: Problemática del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. Del 3 al 6 de abril 1995, pp 57-68, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 1995.

Sumano L.H. y Caballero Ch.S. Influencia de los antimicrobianos sobre la respuesta inmune. Memorias del XXXII Congreso Nacional de la Asoc. Mex. de Med. Vet. Esp. En Cerdos. Del 10 al 13 de agosto, Ixtapa-Zihuatanejo, Guerrero, 1997.

Sumano L.H., Ortiz. L.L. y Hevia del P.C. Evaluación de la actividad antimicrobiana in vitro de la mezcla josamicina trimetroprim. Memorias del XXXII Congreso Nacional de la Asoc. Mex. de Med. Vet. Esp. En Cerdos. Del 10 al 13 de agosto, Ixtapa-Zihuatanejo, Guerrero, 1997.

Sumano LH; Ocampo CL. Farmacología Veterinaria. Mc Graw Hill/Interamericana, México D.F., 1997.

Sumano LH; Ocampo CL; Brumbaugh GW; Lizárraga E. Effectiveness of two fluoroquinolones for the treatment of chronic respiratory disease outbreak in broilers. Br. Poultry Sci. 1998; 39:42-46.

Sumano, L.H. Quinolonas y Fluoroquinolonas en medicina veterinaria. Vet. Mex. 1993; 24:1-15.

Sumano, L.H. y Ocampo C.L. Bases farmacológicas de la vigilancia de residuos de farmacos en productos de origen animal. Vet. Mex. 1995; 26:175-182.

Sumano, L.H., Fuentes, H.V. y Ocampo, C.L. Pharmacokinetic aspects of a suphachloropyridazine trimethoprim preparation in normal and diseased fowl. Br. Poultry Sci. 1990; 31:627-634.

Tamasaukas, R.; Ruiz, H.; Moreno, J.; Roa, N. Efficacy of Semduramicin against avian Coccidiosis in floor pen trial with broilers in Venezuela. Revista Científica FCV LUZ. 1999; IX(4):321-325.

Tanner AC. Antimicrobial drug use in poultry. In: "Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine" Prescott JF and Baggot JD Eds. 2nd Ed. 1993; 507-523.

TerHune TN. Pharmacokinetics of the tetracyclines in poultry. Zoot. Internat. 1996; 19:25-27.

Tocchini, M.; Di Toro, M.; Cappello, G.; Fronte, B.; Degl'Innocenti, D. Use of thiamphenicol in rearing of poultry. Pharmacokinetics and residuals. Ann. Facolta Med. Vet. Pisa. 1995; 48:181-192.

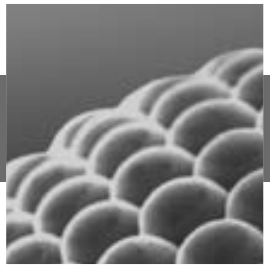
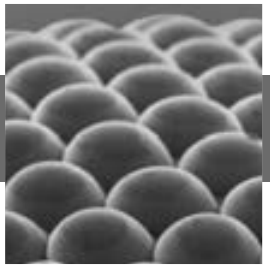
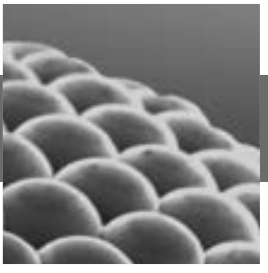
Umakantha B. Gentamicin its use in poultry. Poultry Adviser. 1991; 24:21-25.

Van Vlem R; VanHolder P; De Paepe D. Immunomodulating effects of antibiotics. Literature review. Infection 1996; 24:275-291.

Viaene J. Antimicrobials ban hits Swedish production. Feed Mix. 1997; 5:27-29.

Wages DP. Proper medication procedures. Poultry Digest. 1997; 56:18-19.

# Capítulo 3

# Familias antibióticas

## Introducción

### ❑ Relación PK/PD en la actividad antibacteriana

En la terapia antibacteriana en aves es de suma importancia tener conocimiento del patógeno implicado y, obvio, reconocer las zonas afectadas, así como el tipo de daño ocasionado (inflamación, exudado, trasudado, etc.). Estos elementos deben servir de guía para lograr curas bacteriológicas cuando sea posible y no sólo curas clínicas. De lograrse lo primero, se podrán evitar reinfecciones y generación de cepas resistentes. Por desgracia estas consideraciones pueden ser teóricas pero, en la práctica, a menudo se anteponen intereses económicos y de otro tipo, como aquellas que afectan la relación costo-beneficio, hasta prohibiciones corporativas en el uso de algunos antibacterianos (por cierto no siempre con una base racional).

De cualquier manera, el especialista en avicultura requiere conocer una serie de datos para un uso racional de antibacterianos, siendo de suma importancia que se logre racionalidad entre "el destino de los antibacterianos en el organismo" y su mecanismo de acción, vínculo PK/PD en la actividad antibacteriana; p. ej., de qué sirve administrar por vía oral la polimixina B o E o neomicina para un problema respiratorio si NO se absorben; de igual forma, ¿es o no cuestionable inyectar un antibacteriano que requiere de una estancia prolongada en el organismo para tener un efecto antibacteriano óptimo?, *v. gr.*, ceftiofur agregado a la vacuna de Marek.

Los perfiles de actividad antimicrobiana durante un tiempo determinado establecen la forma eficaz en que actúa un antibacteriano. Por citar un caso, la gentamicina es quizás el antibacteriano que más rápido destruye a las bacterias, pero para que este efecto se perciba, no debe atenderse el tiempo que esté la concentración sobre la mínima inhibitoria (CMI), sólo si alcanzó de ocho a 10 veces el valor de la CMI para lograr la concentración óptima bactericida (COB). En contraste, hay antibacterianos que, una vez que logran detener el crecimiento bacteriano con una CMI, no consiguen un efecto más rápido si se aumenta su concentración, amén de que no es factible ganarlo en el organismo en dosis razonables. En esos casos lo importante es que "siempre" se dé una acumulación suficiente como para inhibir el crecimiento, con lo que los efectos de las concentraciones de los antibacterianos en términos de CMI y COB proporcionan una descripción de la relación tiempo-actividad antibacteriana y concentración-actividad antibacteriana de una familia antibiótica dada. Dependiendo de estos perfiles se han descrito dos modelos de acción de los antimicrobianos, aquellos que son concentración-dependiente, descritos como tiempo-dependientes. Las variables farmacocinéticas que los definen se presentan en el **cuadro 3.1**.

## ❒ Antibacterianos tiempo-dependientes

El efecto clínico se logra en su óptima expresión cuando se administra el medicamento de forma tal y por la vía adecuada como para lograr un contacto casi continuo entre las bacterias y el antibacteriano. Se consideran antibacterianos tiempo-dependientes (TD) a los β-lactámicos, macrólidos, tetraciclinas, sulfonamidas, fenicoles, fosfomicina, lincomicina y clindamicina. La óptima tasa de destrucción ocurre a cierta concentración sérica y tisular, pero durante un tiempo máximo entre

**Cuadro 3.1 Relación de variables farmacocinéticas clave para antibacterianos tiempo-dependientes (TD) y concentración-dependientes (CD)**

| Parámetro | Antibacterianos | |
|---|---|---|
| El mayor tiempo posible por encima de la CMI (2-4 veces) | Penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, tetraciclinas, sulfonamidas, fosfomicina, lincomicina y clindamicina | TD |
| $AUC_{24h}$/CMI | Aminoglucósidos > 60, fluoroquinolas >125, tetraciclinas, florfenicol >70 | TD y CD |
| Concentración o $C_{máx}$ dependientes | Aminoglucósidos y fluoroquinolas | CD |

intervalos de dosificación (ID) (T ≥ CMI al menos el 75% del ID), lo que previene sobre el cuidado al aplicar las dosis, que no deben ser grandes, sino repartir el tratamiento en varias tomas o tener un medicamento que logre la liberación sostenida y prolongada, tal como se muestra en la **figura 3.1**, para el caso de la amoxicilina.

En dicha figura queda plasmado que si bien un preparado puede no ser bioequivalente a los otros dos, resulta mejor su uso en términos de PK/PD, ya que mayores concentraciones (> $C_{máx}$) no destruye a los microorganismos ni de forma más rápida ni más extensa. Para estos antibacterianos la eficacia clínica está relacionada en específico con T ≥ CMI, siempre y cuando el tiempo, por encima o igual a la CMI, sea mayor al 40 y 50% del intervalo entre dosis; en tal caso se puede tener hasta un 60% de eficacia clínica y bacteriológica y, si la T > CMI es de 60 hasta 70% del lapso entre dosis, se puede dar de un 80 hasta un 90% de eficacia clínica y bacteriológica. Si la T > CMI es de cien en el ID, entonces se habrá logrado un preparado que exprese su máximo potencial como antibacteriano.

## ❑ Antibacterianos concentración-dependientes (CD)

En contraste con lo anterior, existen los antibacterianos cuya eficacia depende de manera más directa de la concentración alcanzada por el fármaco en el sitio de acción. Los valores que se deben adquirir, en plasma y tejidos, deben ser los máximos posibles y, por ello, han de darse siempre en dosis bolo (toda la dosis en el menor tiempo posible) y usando preparados de calidad probada con elevada biodisponibilidad. Se tiene identificado con exactitud que, a mayor concentración del antibacteriano, se registrará mayor velocidad de destrucción bacteriana y menos selección de mutantes. El resultado

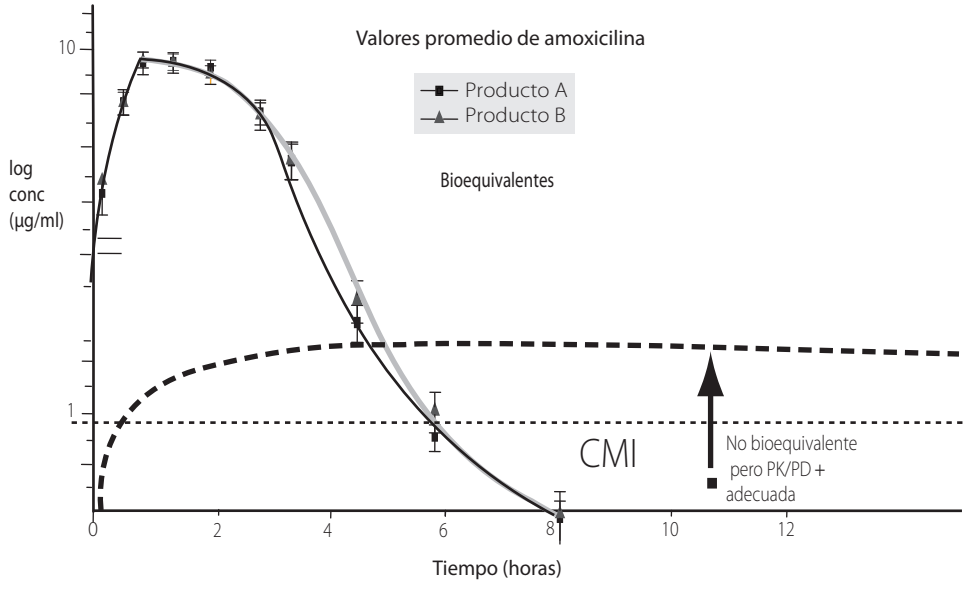



**Figura 3.1** Ejemplo teórico de tres farmacocinéticas de amoxicilina. Dos de ellas son bioequivalentes pero su relación PK/PD es desfavorable con respecto a la del preparado NO bioequivalente.

será la eficacia clínica manifiesta de forma expedita y visible. Así, las variables farmacocinéticas serían para $C_{máx}$/CMI de al menos:

Bacterias grampositivas = 8 a 10 veces para aminoglicósidos y >10-12 para fluoroquinolonas.
Bacterias gramnegativas = > de 10 veces para aminoglicósidos y >12 para fluoroquinolonas.

También se sabe que dependen de la relación dada del área, bajo la curva (AUC), sobre la CMI del microorganismo que se está tratando. Esto es de especial relevancia para fármacos con vida algo prolongada, como las fluoroquinolonas. Así, la relación de AUC/CMI será:

Bacterias grampositivas >30-50.
Bacterias gramnegativas >100-125.

Se ha encontrado que en AUC/CMI < 125 se puede obtener una efectividad clínica de 42% y microbiológica de 26%, al tiempo que en la relación AUC/CMI >125 la respuesta es por lo regular de un 80% y la microbiológica de 82%. Más aún, esto puede crecer al aumentar la relación, siempre y cuando no se llegue a toxicidad. En la **figura 3.2** se ejemplifica el ID de fluoroquinolonas y aminoglicósidos.

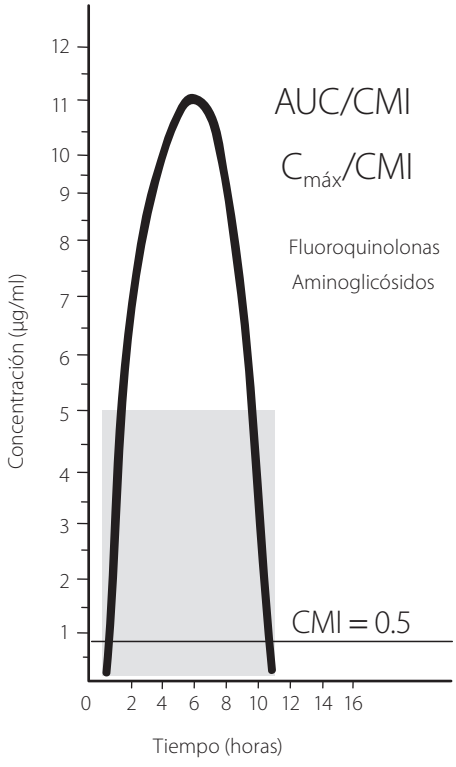



**Figura 3.2** Curva ideal de concentración sérica *vs* tiempo de un antibacteriano concentración-dependiente que se administra cada 12 horas.

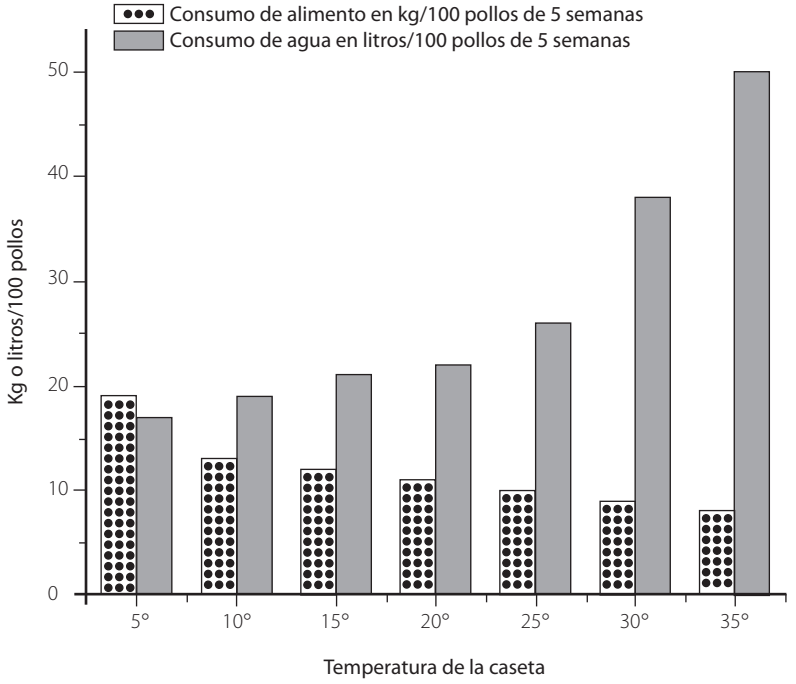



**Figura 3.3** Consumo de alimento y agua de aves a diferentes temperaturas ambientales. Si se tiene enrofloxacina a una concentración de 100 mg/L, se consumen 480 ml/día; esto significa 48 mg/pollo de 1 100 kg; o sea 43 mg/kg de enrofloxacina. En contraste, en un día templado se beberán 220 mL/día que equivalen a 22 mg/pollo o sea 20 mg/kg. Pero, si no se restringe el agua, las aves sólo beberán una fracción del consumo total del día a la hora de la dosificación. Aproximadamente un 10% o menos y por lo tanto la dosis bolo real será de tan sólo 2 mg/kg con lo que no se logrará el efecto de máximo del fármaco por una baja relación $C_{máx}$/CMI. Esto se agudizará en un día frío.

De manera particular, en avicultura se han manejado con descuido a los antibacterianos CD; p. ej., en el caso de la enrofloxacina no se toma en cuenta que se debe restringir el agua de bebida para propiciar una toma mayor al inicio (**figura 3.3**).

La problemática de la enrofloxacina se ejemplifica si se considera un estudio hecho por los autores (véase **figura 3.4**) en los que se presenta la concentración máxima lograda con cada manejo y calidad de enrofloxacina. En la conducción se incluye la reserva y dureza del agua, el purgado de las tuberías, el material de bebederos y tubería y limpieza de las mismas.

Además, es posible clasificar el efecto posantibiótico de los antibacterianos (EPA) en corto, mediano o largo. Pero hay que tener cuidado, pues éste es un concepto del que se ha abusado para extender más allá de lo congruente el intervalo de dosificación de antibacterianos mal diseñados como fármacos.

En el mejor de los casos el ID se puede extender unas dos o tres horas cuando el antibacteriano tiene un gran efecto posantibiótico y la bacteria es gramnegativa. En el peor escenario, el ID no debe extenderse ni una sola hora, por ejemplo con los β-lactámicos.

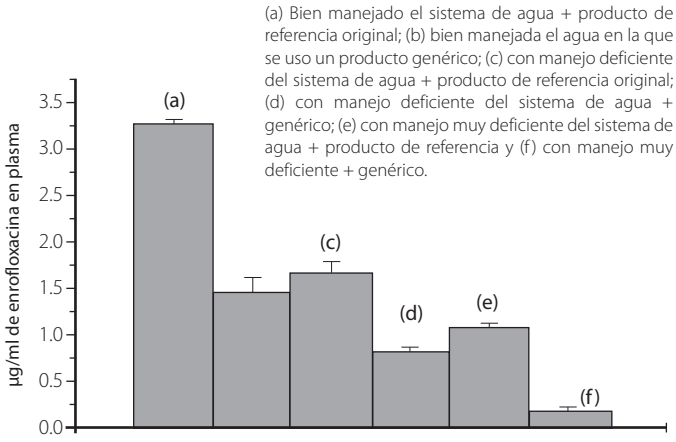



**Figura 3.4** Diferencias en las concentraciones plasmáticas de enrofloxacina en pollo de engorda, medicado con enrofloxacina al 0.1% en el agua de bebida bajo distintos niveles de manejo del medicamento y el sistema de provisión del agua.

El EPA es el tiempo que le lleva a un microorganismo recuperarse de los efectos a la exposición de un antimicrobiano, lo cual se demuestra por lo regular *in vitro*, mediante la observación de la cinética del crecimiento bacteriano; después de que ha sido retirado el antibacteriano. Es importante resaltar que:

- La duración del EPA *in vitro* no predice la persistencia del EPA *in vivo*. En la mayoría de los casos los EPA *in vivo* son mayores a los demostrados *in vitro.*
- Los EPA *in vivo* de los aminoglicósidos y las fluoroquinolonas son más prolongados por la presencia de leucocitos y macrófagos.
- Se observan EPA prolongados *in vitro*, pero no *in vivo*, después de la exposición de estreptococos a penicilinas y cefalosporinas.
- En estudios *in vivo* no se han observado los resultados de estudios *in vitro*, que sugieren que el EPA de los aminiglicósidos disminuye y desaparece durante un intervalo de dosificación prolongado o con dosis repetidas.

Es importante considerar que, durante la fase posantibiótica, algunas bacterias son más susceptibles a destrucción intracelular o fagocitosis por los leucocitos y que, a diferencia del EPA, el efecto posantibiótico leucocitario (EPAL) se refiere al momento en que las bacterias pueden ser más susceptibles a la acción de los fagocitos, que una bacteria que no ha sido expuesta a un antibiótico.

Existen diferencias importantes entre los EPA *in vitro* e *in vivo*, que causan inquietud en el valor real del EPA de muchos antibacterianos, dada su importancia terapéutica; por ejemplo, fosfomicina, fluoroquinolonas y macrólidos, las cuales tienen la capacidad de activación de macrófagos. En general, la presencia de neutrófilos tiende a duplicar la duración del EPA de los aminoglicósidos y las fluoroquinolonas para bacilos gramnegativos.

## ❑ Familias antibióticas

En el presente capítulo se muestran las características farmacológicas de cada una de las familias antibióticas, útiles en la terapéutica aviar.

### *BETALACTÁMICOS*

### Penicilinas

Un grupo muy prolífico con elevada eficacia y casi nula toxicidad es el de las penicilinas,[1] mismas de las que, en su origen, se obtuvo la benzilpenicilina G del cultivo de superficie de *Penicillium notatum*; en la actualidad se adquiere de cultivos en tanques de *Penicillium chrysogenum* irradiado, lo que hace de la extracción de la penicilina un proceso fácil y productivo.

#### *Equivalencias en referencia a la bencilpenicilina G*

- Una unidad internacional (UI) es la actividad de penicilina incluida en 0.6 µg de sal sódica; 1 mg de dicha sal contendrá 1 667 UI de penicilina. Las unidades se calculan en función de la capacidad inhibitoria sobre el crecimiento de una cepa oficial de *Bacillus subtilis*.
- Un mg de sal potásica contiene 1 595 UI.
- Un mg de sal procaínica tiene una equivalencia de 1 000 UI.

Las penicilinas semisintéticas se estandarizan con base en su peso molecular. El aislamiento del núcleo básico de la penicilina se logró en 1957 y, con ello, se hizo posible la creación de compuestos con propiedades superiores a la penicilina G, como las biosintéticas y semisintéticas.

Desde el punto de vista del desarrollo, las penicilinas se clasifican en cuatro grupos:

*1a. generación:* penicilina G, penicilina V, feneticilina y las resistentes a las penicilinasas, como la meticilina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina y flucloxicilina.
*2a. generación o de amplio espectro:* ampicilina, amoxicilina y hetacilina.
*3a. generación o de amplio espectro mejorado:* ticarcilina, carbenicilina y bacampicilina.
*4a. generación o amidinopenicilinas:* mezclocilina, piperacilina y azlocilina.

#### *Propiedades fisicoquímicas*

Las penicilinas son higroscópicas y sufren hidrólisis de manera rápida. La velocidad con que se alteran las penicilinas en solución aumenta conforme se incrementa la temperatura. Si no se les prepara con un "blindaje" a base de lípidos o polímeros, su viabilidad en el medio que se depositen (agua o

[1] Descubiertas por Sir Alexander Fleming y purificadas por Florey, Chain y Abraham en Oxford (juntos recibieron el premio Nobel de Medicina en 1945).

alimento) es mínima. Las penicilinas que se usen en avicultura deberán especificar este detalle, de lo contrario, en tan sólo 15 minutos se restará la potencia de una amoxicilina hasta en un 30%.

Las penicilinas sufren un rápido deterioro de su potencia en presencia de ácidos o álcalis y la mayoría son un poco más estables en soluciones amortiguadoras de fosfato y citrato con un pH de 6-6.5.

Los compuestos que se den a las aves deben prepararse poco antes de su administración y los preparados farmacéuticos en polvo deberán mantenerse en un ambiente fresco. Conviene almacenar, en lugares frescos y protegidos de la luz solar, toda solución y suspensión disponible en el mercado. Recuérdese que gran parte de los agentes oxidantes destruyen con rapidez a las penicilinas, mientras los reductores ocasionan un efecto similar; ambos, son incompatibles con los preparados vitamínicos de cualquier índole usados en avicultura. Cuando éstos se combinan, casi siempre se inactivan, pero existen algunas excepciones en las que se origina una mezcla estable, p. ej., la ampicilina o amoxicilina combinada con clavulanato de potasio; no obstante, al contacto con el agua inicia su degradación. Para mejorar la biodisponibilidad de la amoxicilina se ha recurrido al blindaje con diversos polímeros, esto hace que a menudo no exista bioequivalencia entre diversos productos comerciales de amoxicilina.

### *Farmacodinamia*

La pared de las bacterias está formada por cadenas poliméricas de peptidoglicanos, compuestas por *N*-acetil glucosamina y ácido acetilmurámico; se encuentran unidas por puentes de pentaglicina, que le dan la rigidez final a la pared (unidades llamadas nucleótidos Park). La capa de peptidoglicano es mucho más gruesa en la pared celular de las bacterias grampositivas que en las gramnegativas y se caracteriza por estar en constante cambio, a tasa controlada por una enzima denominada autolisina; influida, desde el interior de la bacteria, por el ácido lipotecoico.

Los enlaces entre nucleótidos de Park se ven interrumpidos por las denominadas proteínas fijadoras de penicilinas (PFP), asociadas a enzimas responsables de la polimerización de los nucleótidos de Park: la carboxipeptidasa y transpeptidasa. El mecanismo de acción planteado consiste en el acoplamiento inicial de las penicilinas, a nivel de las PFP. Las características de las proteínas fijadoras de penicilinas varían en cada bacteria y por eso pueden tener distintas afinidades hacia un fármaco y, a la vez, cada una puede mediar una acción diferente. Algunos ejemplos de éstas son: PFP-2 y PFP-3 transpeptidasas, PFP-4 transpeptidasa y carboxipeptidasa y PFP-5 y PFP-6 carboxipeptidasas.

Después de que la penicilina se ha unido a sus receptores se inhibe la reacción de transpeptidación y se evita la unión polimérica de los nucleótidos de Park (unidades funcionales y estructurales de la membrana), bloqueándose la síntesis del peptidoglicano. La inhibición de la transpeptidación ocurre por el bloqueo de la PFP-2 (transpeptidasa y carboxipeptidasa). Hay que señalar que esta reacción acopla los nucleótidos de Park para darle una tercera dimensión a la pared y que su constitución química general se ha descrito como glicoproteína, peptidoglicano o, más claro aún, como glicosaminoglicano.

El resultado de la interrupción en la regeneración de la pared y de la inhibición del ácido lipotecoico, con la consecuente activación de enzimas autolíticas en la pared celular, es un desequilibrio de presiones que destruye a la bacteria; por lo tanto, el concepto común de que las penicilinas inhiben la transpeptidación es incompleto, pues además de la existencia de este efecto es primordial la inhibición del ácido lipotecoico, que existe en las bacterias como componente normal. Al disminuirse dicho ácido, queda sin control la enzima autolisina o hidrolasa mureínica, al tiempo que la pared bacteriana se degrada sin medida. Así, el efecto de las penicilinas sobre las bacterias es considerado como bactericida, en especial si se toma en cuenta que los bacilos sensibles llegan a tener una presión interna de 5 a 15 atmósferas superiores a la del medio que las contiene, con lo que las bacterias literalmente "estallan".

De estos mecanismos de acción se puede inferir por qué la penicilina actúa mejor en bacterias en crecimiento que están generando activamente su pared bacteriana. Aunque todas las penicilinas proceden de igual manera, algunas semisintéticas, como la ampicilina y la amoxicilina, tienen la capacidad de generar efectos contra bacterias grampositivas y gramnegativas, ya que pueden difundir a través de las capas externas adicionales que tienen casi todas las bacterias gramnegativas; por el contrario, la capacidad de difusión de la penicilina G por esta capa es muy limitada.

### *Farmacocinética*

Los datos básicos de ampicilina, amoxicilina y ácido clavulánico se presentan en el **cuadro 3.2**.

La ampicilina tiene una escasa absorción oral en aves y, por ende, su uso brinda resultados menos impactantes que la amoxicilina. Según Anadón *et al*., 1996, el antibiótico se absorbe con rapidez aunque en forma incompleta. Se ha calculado que la amoxicilina tiene una vida media por vía intravenosa en dosis de 10 mg/kg de 8 h. En la figura 3.1 se observa la curva obtenida con dosis de 10 mg/kg de amoxicilina, administrada por vía intravenosa (IV) y oral (VO). Por medio oral, la biodisponibilidad fue calculada en 63%, la vida media y el tiempo medio de residencia media fue de 9.1-12.2 horas.

La dosis oral mínima de 10 mg/kg permite obtener concentraciones séricas que superan el CMI promedio para *Escherichia coli*, hasta por 24 h. La máxima concentración sérica alcanzada fue de 160 µg/ml a la primera hora, posadministración oral. Si estos datos se confirman, la vida media en aves es mayor a la determinada para otras especies domésticas, pero los autores no han obtenido este perfil para la amoxicilina en pollos.

En ensayos realizados por los autores se han encontrado datos distintos a los expuestos, con una absorción rápida e incompleta, $T_{1/2\,\beta}$ de aproximadas 2 horas y concentraciones séricas máximas ($C_{máx}$) de 10 µg/ml. Las variables cinéticas de estos ensayos se presentan en el **cuadro 3.3**.

En todos los casos resulta seguro pensar que la distribución de las penicilinas es de 1:1 (plasma-tejidos), por lo que las concentraciones séricas medias son un buen indicativo de la difusión de las penicilinas a tejidos infectados. Asimismo, se presentan en la **figura 3.5** los perfiles séricos de la ampicilina-sulbactam (20 y 10 mg/kg, respectivamente por vías IV e IM) en pavos.

**Cuadro 3.2 Principales características de las penicilinas usadas en avicultura**

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Amoxicilina trihidratada/ ácido clavulánico | Se presenta como clavulanato de potasio | $C_{max}$ = 0.27-25 mg/ml a 25 ppm. Concentración al estado estable de 0.2-0.6 µg/ml | Se usa en casos de resistencias de *Salmonella* sp. | En el agua de 22 a 100 ppm | El ácido clavulánico inhibe a β-lactamasas, aumenta el espectro y potencia de ampicilina y amoxicilina contra la mayoría de los patógenos. Se desconoce su residualidad |
| Amoxicilina | Trihidratada, (acídica, pka 2.7). No palatable. Las sales trihidratadas blindadas son recomendables | Abs rápida/parcial; $T_{máx}$ = 1h; $C_{máx}$ = 1-1.9 µg/m, F = 65%. Buen acceso a tejido respiratorio. Exc. urinaria y biliar. Retiro ± 7 días VO; por vía IM 21 días | Amplio espectro; CMI 4-16 µg/ml | Vía IM, VO de 10-20 mg/ kg/3-5 días. Se recomienda un mínimo de 200-400 ppm en el agua | Sinergia con aminoglicósidos, colistina. Antagonismo con tetraciclinas, macrólidos y similares. Degrada rápido en agua, inactivada por iones y sales |
| Ampicilina | Trihidratada (blindada o no blindada). Estable por 24 h | Un poco menos de absorción que amoxicilina. F = 30%. Resto muy parecido. $T_{máx}$ = 0.5 h; $T_{1/2\,\beta}$ 0.5 h. Retiro ±7 días PO; por vía IM | Amplio espectro: *E. coli*, *Salmonella* sp.; *Pasteurella* sp.; *Haemophillus* sp.; *Staphylococus* sp. CMI 4-16 µg/ml. Sinergia con aminoglicósidos, colistina | 20-40, mg/kg VO/3-5 días; 10-20 mg/kg IM | Palatable, inestable, no resiste calor. Formas blindadas son más estables. Incompatibilidades: kanamicina, eritromicina, lincomicina, tetraciclinas, vitaminas, etcétera. |

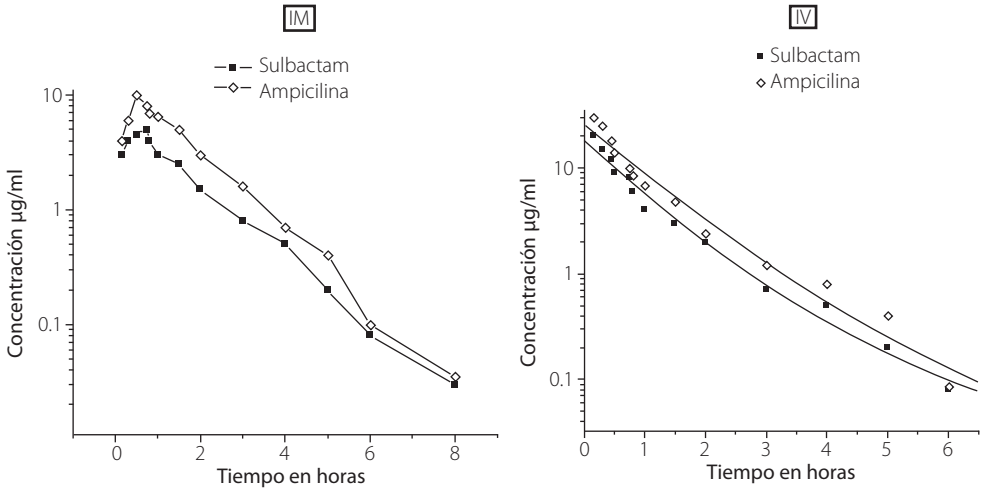



**Figura 3.5** Concentraciones séricas de ampicilina (diamantes) y sulbactam (cuadros) posteriores a la administraciónde una dosis de 20 mg/kg de ampicilina y sulbactam a dosis de 10 mg/kg en pavos, con administración IM e IV.

**Cuadro 3.3 Variables farmacocinéticas promedio ±DE de amoxicilina sódica y amoxicilina trihidratada-protegida (blindada), administradas a 10 mg/kg por vía IV o por vía oral-bolo, respectivamente**

| Variable | Vía IV | | Vía oral | |
|---|---|---|---|---|
| | Media | ±DE | Media | ±DE |
| AUC (µg·h/ml) | 621 | 22 | 379 | 14 |
| AUMC (µg·h/ml) | 852 | 18 | 520 | 12 |
| $Vd_{área}$ (L/kg) | 0.050 | 0.002 | 0.048 | 0.004 |
| $Vd_{ss}$ (L/kg) | 0.048 | 0.002 | - | - |
| α (h-1) | 3.08 | 0.12 | - | - |
| β (h-1) | 0.080 | 0.004 | 0.095 | 0.002 |
| A (µg/ml) | 136.5 | 4.8 | - | - |
| B (µg/ml) | 28.5 | 6.2 | - | - |
| $T_{1/2\alpha}$ (h) | | | - | - |
| $T_{1/2\beta}$ (h) | 1.8 | 0.4 | 2.1 | 0.6 |
| $T_{1/2abs}$ (h) | - | - | 0.18 | 0.04 |
| $Cl_s$ (ml/min/kg)<br>$Cp_o$ (µg/ml) o $Cp_{máx}$ (µg/ml) | 0.066<br>165 | 0.01 4<br>4.6 | 0.058<br>89 | 0.01<br>8.2 |
| $T_{máx}$ (HR) | - | - | 1.4 | 0.4 |
| $K_{12}$ ($hr^{-1}$) | 3.35 | 0.12 | - | - |
| $K_{21}$ ($hr^{-1}$) | 5.12 | 0.4 | - | - |
| $K_{10}$ ($hr^{-1}$) | 1.58 | 0.2 | - | - |
| F | - | - | 61% | |

AUC = área bajo la curva por integral trapezoidal; AUMC = área bajo la curva-momento; $Vd_{área}$ = volumen de distribución aparente de la fase postdistribución; Vdss = volumen de distribución aparente en la fase estable; α y β = constantes de distribución y postdistribución respetivamente; A = extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución; B = extrapolación a cero de la fase de postdistribución; $T_{1/2\alpha}$ = vida media de distribución; $T_{1/2\beta}$ = vida media de la fase de postdistribución; Cls = depuración durante el estado estable; $Cp_o$ = concentración máxima sérica extrapolada al momento cero; $T_{máx}$ = tiempo en el que ocurre la concentración sérica pico en la vía oral; $K_{12}$ = constante de difusión del comportamiento central al periférico; $K_{21}$ = constante de redistribución del comportamiento periférico al central; $K_{10}$ = constante de eliminación; F = biodisponibilidad.

Se ha utilizado la mezcla de 400 mg de amoxicilina y 100 mg de ácido clavulánico, por litro de agua, y con esto se logran concentraciones séricas de gran utilidad contra grampositivos y gramnegativos y, es obvio, con un mínimo de casos de resistencia. La dosificación de las aves debe prever que exista un consumo del tanque de agua (tinaco) en el menor tiempo posible. Aún no se tienen preparados comerciales con esta mezcla, pero para asegurar un uso correcto de la composición se deben procurar 20 mg/kg de amoxicilina y 5 mg/kg de ácido clavulánico; asimismo debe administrarse una y de preferencia dos veces al día tanto en pavos como en pollos y aves de postura (**cuadro 3.4**).

La amoxicilina sí llega a contaminar el huevo, pero esto no se verá en el comportamiento de ese día ni del que sigue; los residuos de amoxicilina se podrán ver en el huevo que se estaba formando en el momento de la medicación, pero aparecerán cinco días después.

**Cuadro 3.4 Farmacocinética de la amoxicilina y el ácido clavulánico administrados por vía oral a dosis de 20 mg/kg de amoxicilina y 5 mg/kg de ácido clavulánico en pavos**

| | Amoxicilina | | Ácido clavulánico | |
|---|---|---|---|---|
| **Parámetro** | **Día 1** | **Día 5** | **Día 1** | **Día 5** |
| $T_{máx}$ (h) | 1.7 ± 0.8 | 1.3 ± 0.4 | 1.2 ± 0.8 | 0.6 ± 0.4 |
| $C_{máx}$ (µg/ml) | 13.3 ± 3.3 | 16.4 ± 3.9 | 1.64 ± 1.81 | 3.89 ± 2.35 |
| AUC (µg/ml/min) | 68.5 ± 41.3 | 57.6 ± 26.5 | 3.46 ± 2.14 | 4.52 ± 2.13 |
| $T_{12}$ (h) | 1.3 ± 0.5 | 0.9 ± 0.3 | 0.9 ± 0.5 | 0.4 ± 0.1 |

### *Indicaciones y dosis*

En diversos experimentos se ha comprobado una excelente acción de la amoxicilina y, hasta cierto punto, de la ampicilina contra *Clostridium perfringens* de cepas aisladas de pollos. También tienen eficacia elevada contra *Ornithobacterium rhinotracheale*, aunque el desarrollo de resistencias es rápido. Asimismo, es útil contra colibacilosis.

Los β-lactámicos no son activos contra *Mycoplasma* sp, aunque se ha controlado la salmonelosis con una combinación de 20 mg/kg de amoxicilina en el agua de bebida por cinco y 10 días, seguido de un tratamiento por exclusión competitiva. El alcance puede ser calificado como excelente. Así, amoxicilina y ampicilina han sido usadas en múltiples patologías: salmonelosis, colibacilosis, coriza, crónica respiratoria, artritis (no por micoplasma), pasteurelosis, clostridiasis.

En avicultura sólo se emplean la amoxicilina y la ampicilina, y en casos muy especiales, la bencilpenicilina G (sal procaína inyectable).

## *FENOXIMETILPENICILINA (PENICILINA V)*

La fenoximetilpenicilina o penicilina V es un antibiótico β-lactámico, derivado de bencilpenicilina y producida por ciertas cepas de *Penicillium notatum*. En los productos veterinarios se usa la sal potásica.

### *Espectro*

La penicilina V es un antibiótico con espectro antibacteriano reducido que actúa (como otros miembros de esta familia) durante el estado de multiplicación activa, produciendo estructuras bacterianas inestables que estallan por aumento de la presión intracelular.

Aquellos microorganismos sensibles a la fenoximetilpenicilina incluyen los géneros: *Streptococcus* sp, *Staphylococcus* sp, *Corynebacterium* sp, *Clostridium* sp*, Bacillus* sp, *Pasteurella* sp. Las cepas sensibles a penicilina G son, en su gran mayoría, 98% sensibles a penicilina V. La CMI contra *Clostridium perfringens* es < 0.01-0.05 µg/ml. Mientras la resistencia se presenta por la producción de β-lactamasas, enzimas que rompen el anillo β-lactámico, volviéndolo poco efectivo.

### *Farmacocinética*

Es resistente a pH ácido y su absorción no parece afectarse por los alimentos. En dosis de 15 mg/kg por VO se obtuvo una concentración plasmática de 0.1 µg/ml durante más de cinco horas, alcanzando una $Cp_{máx}$ de 0.40 µg/ml a las 1.7 h. Este tipo de penicilina logra buena absorción por VO, siendo la biodisponibilidad hasta del 69%, distribuyéndose en forma amplia hacia gran parte de los tejidos, con lo que alcanza las concentraciones más altas en riñones e hígado. Gran porcentaje del fármaco absorbido se elimina sin cambios en orina y heces.

### *Indicaciones y dosis*

Superior a otros compuestos que son degradados en pH, menores a cinco, es la actividad antibacteriana de la penicilina V, la cual posee las bondades farmacológicas de la penicilina G, pero con la ventaja de poder administrarse por VO.

A diferencia de otros compuestos similares, la penicilina V es más estable al procesamiento del alimento, por lo que se recomienda en la dieta almacenada por dos o tres semanas, con un mínimo de degradación. En pollos se usa en dosis de 10 y 20 mg/kg, durante no más de cinco días, administrada en el agua de ingestión normal, en particular para el control de enteritis producida por *Clostridium perfringens*.

### *Interacciones*

No es recomendable combinar la penicilina V con otros fármacos y, menos aún, con antibióticos bacteriostáticos.

## *CEFALOSPORINAS*

Formando un grupo de antibióticos, las cefalosporinas conforman un espectro que actúa de manera muy específica contra bacterias grampositivas, alcanzando un amplio espectro con marcada actividad contra gramnegativas; por ello se les utiliza para el tratamiento de una gran variedad de infecciones. Las cefalosporinas originales se derivan del hongo *Cephalosporium acremonium*, que fue encontrado por Giusepe Brotzu en los sistemas de drenaje en la ciudad italiana de Cerdeña. La molécula del ácido 7-aminocefalosporánico permite que se les pueda manipular para la producción de cefalosporinas sintéticas. En general, son bactericidas poco tóxicas, estables frente a las β-lactamasas y se caracterizan por penetrar con facilidad a las bacterias para atacarlas. Se les ha dividido en cuatro generaciones, considerando la cronología de su aparición (desde 1975) y sus características farmacológicas.

Las cefalosporinas más utilizadas en avicultura son el ceftiofur, la ceftriaxona y la cefotaxima. (Ver **cuadro 3.5**.)

**Cuadro 3.5 Principales cefalosporinas usadas en avicultura**

| Medicamento | Forma química | Farmacocinética | Espectro | Dosis | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Cefalexina | Se usa la sal sódica | $C_{máx}$ = 5-8 µg/ml con dosis de 500 a 2 000 ppm en el agua: $T_{1/2}$ =0.7 h. Se debe aplicar en 2 a 3 pulsos al día. F = 60% | Grampositivos, *Pasteurella* sp, *Staphylococcus* sp | 50-70 mg/kg o 500-2 000 ppm en el agua en pulsos | Se concentra en vías respiratorias |
| Ceftiofur | Se usa la sal sódica. No se ha evaluado la sal clorhidrato preconstituida | $C_{máx}$ = 5-10 µg/ml con dosis de 5 a 10 mg/kg (0.5) mg/pollito) $T_{1/2\,\beta}$ en pollitos de 1 día = 1-5 h. Se puede aplicar con la vacuna de Marek F(IM o SC) = 80% | Amplio espectro. El ceftiofur se usa en avicultura por su baja toxicidad y su buen efecto terapéutico contra grampositivos y gramnegativos. Su única desventaja es la vía de administración, (necesariamente SC o IM) | 5-10 mg/kg (0.2 a 0.5 mg/pollito) | Se concentra de manera especial en tejidos infectados Aunque se metaboliza a desfuroilceftiofur no pierde su actividad antibacteriana. No se ha definido este metabolismo en pollos |
| Ceftriaxona | Se usa la sal sódica | Similar a ceftiofur | Amplio espectro, similar al ceftiofur. Sólo se debe usar parenteralmente. Amplio efecto *vs.* *Salmonella* sp | 2-4 mg/kg (0.2 a 0.5 mg/pollito) | |
| Cefotaxima | Se usa la sal sódica | Similar a ceftiofur. En teoría su unión a PP es menor que la ceftriaxiona | Amplio espectro, similar al ceftiofur. Sólo se debe usar parenteralmente. Amplio efecto *vs.* *Salmonella* sp | 5-10 mg/kg (0.2 a 0.5 mg/pollito) | |

La única cefalosporina aprobada para uso en veterinaria por la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*/FDA) es el ceftiofur, aunque las tres se emplean casi en exclusiva en pollos de un día de edad y, por lo regular, junto con la vacuna de Marek, tratando de lograr dosis de 5 a 10 mg/kg (0.25 y 0.45 mg/pollo). En dosis de 0.12, 0.24 y 0.48 mg/animal se logra una vida media de 5 a 8 h; no obstante, los datos existentes, obtenidos a nivel experimental, indican que las concentraciones séricas a las 24 h no alcanzan niveles mínimos inhibitorios para la mayoría de las cepas de *Escherichia coli*. Algunos autores no consideran racional aplicar antibióticos en pollitos de un día de nacidos. La base para esta práctica estriba en que se puede lograr mucho más con bioseguridad y que lo que se está haciendo con la aplicación única de una cefalosporina, de tercera generación, es trasladar la problemática de la incubadora a las casetas en las que se presentarán recaídas fuertes al tercer o cuarto día.

### *Farmacocinética*

Hasta donde las investigaciones aportan, las cefalosporinas de tercera generación tienen un comportamiento cinético muy parecido entre ellas; sin embargo, en ocasiones los resultados difieren entre los distintos estudios, debido a las condiciones de las aves en situación experimental, p. ej., en pollo de engorda con aflatoxicosis se obtienen concentraciones plasmáticas menores, en comparación con las aves sanas, y se acorta la $T_{1/2\,\beta}$; por ello, para el ceftiofur, este último valor fluctúa entre 1.75 y 4.23 h en pollo de más de una semana y de 3 a 8 h en pollos de un día de edad. Para la ceftriaxona la $T_{1/2\,\beta}$ reportada es de 2 h. Buscando una eficacia similar a la del ceftiofur se recomienda una dosis de 10 mg/kg (0.5 mg/pollito de un día). Estos valores parecen ser similares en el caso de la cefotaxima.

En la **figura 3.6** se presentan las concentraciones séricas *versus* tiempo de ceftiofur (dos presentaciones: Na y HCL preconstituida), en pollitos de un día, después de la administración SC de 4.0 mg/kg de ceftiofur (0.2 mg/pollo).

La cefalexina (cefalosporina de primera generación) parece tener una cinética adecuada cuando se le aplica en el agua de bebida en pulsos, con $C_{máx}$ de 6 µg/ml y una vida media de tan sólo 0.7 h. Se recomienda administrarla en dosis de 20 a 50 y hasta 100 mg/kg (en dos y hasta tres pulsos/día), para obtener un efecto óptimo contra bacterias grampositivas. Los valores cinéticos después de la administración SC de 4.0 mg/kg de ceftiofur (0.2 mg/pollo) se presentan a continuación:

$T_{1/2\,\beta}$: 1.71 h  $T_{1/2\,ab}$: 0.08 h
$T_{máx}$: 0.38 h  $C_{máx}$: 3.5 µg/ml
AUC: 9.69 µg/ml/h  RT: 2.60 µg/ml/h

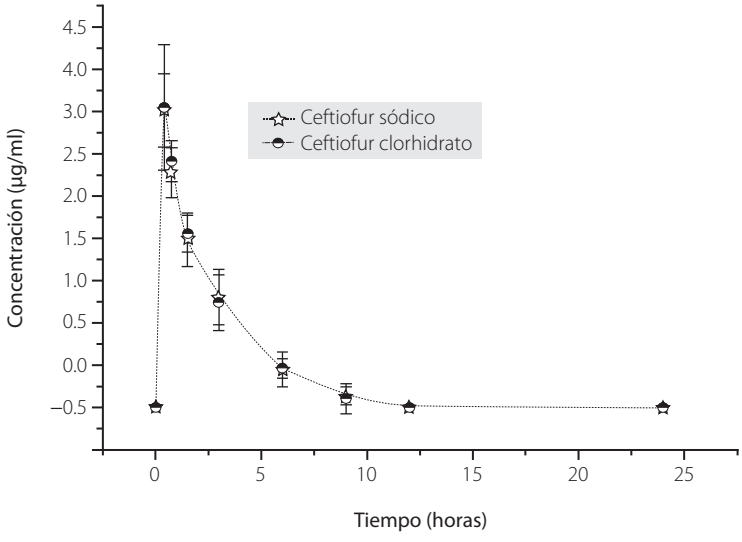



**Figura 3.6** Concentraciones séricas *vs.* tiempo de ceftiofur (sódico y clorhidrato) en pollitos de un día, después de la administración SC de 4.0 mg/kg (0.2 mg/pollo). Los valores de $C_{máx}$ fueron de 3.5 µg/ml y las CMI para la mayoría de los patógenos van 0.1-0.3 µg/ml en promedio.

$T_{1/2\,\beta}$ = vida media de eliminación;
$T_{1/2\,ab}$ = vida media de absorción;
$T_{máx}$ = tiempo para lograr el valor de $C_{máx}$;
$C_{máx}$ = concentración sérica máxima lograda;
AUC = área bajo la curva de concentración contra tiempo;
RT = tiempo medio de residencia.

Aún se requiere establecer con precisión las farmacocinéticas de la cefotaxima y ceftriaxona en pollos y otras aves comerciales.

## Lecturas recomendadas

Anadon, A., Martínez-Larrañaga, M.R. Pharmacokinetics of amoxicillin in broiler chickens. Avian Pathology, 1996; 25:449-453.

Cárceles, C.M., Soledad Vicente, M., Escudero, E. Pharmacokinetics of amoxicillin-clavulanic acid combination after intravenous and intramuscular administration to turkeys and chickens. Avian Pathology, 1995; 24:643-652.

# Fenicoles

## Introducción

El precursor de los fenicoles es el cloranfenicol, antibiótico descubierto en 1947 por Ehrlich y colaboradores a partir de *Streptomyces venezuelae*. Su uso se encuentra prohibido en medicina veterinaria en muchos países, incluyendo México, debido a la toxicidad de sus residuos, de tal manera que se ha documentado que tan sólo una parte por millón (ppm) es suficiente para inducir anemia aplástica, síndrome del niño gris o anemia reactiva no dependiente de la dosis en individuos susceptibles, una patología de elevada mortalidad. Por lo anterior, que representa una simple mención, es importante identificar su uso ilegal en campo y denunciarlo. Para su idetificación vale decir que es un polvo blanco, aunque a veces presenta un color grisáceo o amarillento, cristalino y de textura fina. El cloranfenicol base, del que una de sus características es ser termoestable, tiene un sabor muy amargo y es poco soluble en agua (1:400), pero fácil de diluir en la mayoría de los disolventes orgánicos. Por su parte, el cloranfenicol palmitato es insípido y soluble en agua.

Un derivado del cloranfenicol es el tianfenicol, usado en medicina humana desde hace tres décadas sin que se haya detectado la producción de anemia aplásica reportada por el uso de cloranfenicol. Es más soluble en agua que su propia sustancia de origen. Dado que la toxicidad del cloranfenicol para la médula ósea depende del grupo nitrobenceno, se impulsó la síntesis del tianfenicol, el cual presenta un grupo P-metilsulfonilo en lugar del nitrobenceno y se obtuvo un compuesto sin este tipo de toxicidad. El tianfenicol es una opción para el control de enfermedades bacterianas en aves, aunque según algunos autores es un poco menos activo que el cloranfenicol. No obstante, tiene buena

actividad contra gramnegativos como *Escherichia coli* (CMI = 1 µg/ml); *Pasteurella* sp (CMI = 1.5 µg/ml); *Haemophillus* sp (CMI = 1.2 µg/ml); *Campylobacter* sp (CMI = 0.8 µg/ml); *Mycoplasma* sp (CMI = 6.6 µg/ml).

El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro, que se desarrolló a partir del tianfenicol al sustituir un radical hidroxilo de la cadena alifática, por uno de flúor, como una alternativa para generar menos daño en el hombre y disminuir la resistencia bacteriana. Es un fármaco liposoluble cuyo cambio en su coloración no afecta su potencia. Tiene un espectro más amplio que el cloranfenicol y es cerca de cien veces más potente. Ataca a microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluso muestra un espectro superior a su análogo: el tianfenicol. En avicultura se le puede usar para tratamiento de infecciones por *Salmonella* sp (CMI = 0.8-2 µg/ml), *Staphylococcus* sp (CMI = 1-4 µg/ml); *Haemophilus* sp (CMI = 0.5 µg/ml); *Manhemia haemolytica* (CMI = 0.5-1 µg/ml); *Pasteurella multocida* (CMI = 0.5 µg/ml); *Escherichia coli* (CMI = 0.8 µg/ml). No presenta actividad importante contra micoplasmas.

Las características farmacológicas generales de los fenicoles se presentan en el **cuadro 3.6**.

**Cuadro 3.6 Características farmacológicas generales de los fenicoles**

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Florfenicol (derivado sulfonado-fluorado del cloranfenicol) | Estable, liposoluble. Alcalino-neutro (pKa 8) | F oral de 55 a 80%. Elevado Vdss, amplia penetración a vías aéreas. $T_{1/2\beta}$ = 2 a 7h. $C_{máx}$ =3-10 mg/ml con 15 a 30 mg/kg. Biotransforma en hígado a 3 metabolitos; el más importante es florfenicol amina (marcador de residuos) Excreción urinaria (75%) y fecal Retiro = 5-7 días | Amplio espectro. Mayor potencia que análogos. CMI de 1-2 µg/ml. Muy baja resistencia. No micoplasmicida. Tiempo–dependiente. Aplicar de preferencia 3 días. Activo contra cepas resistentes a otros fenicoles | 20 mg/kg × 2-4 días en agua. Funciona mejor si está disponible todo el día en el tinaco | No induce anemia aplásica en el hombre. No tiene resistencia cruzada con tianfenicol. No combinar con otros antibacterianos. Excelente eficacia clínica (caro). No aplicar con vacunas |
| Tianfenicol (derivado sulfonado del cloranfenicol) | Liposoluble. Básico-neutro. Liposol (pKa 7.8) | F oral = 68-70%. $Cp_{máx}$ = 12-23 µg/m La dosis es de 30 mg/kg $T_{1/2\beta}$ = 2 h en agua y 15 h en alimento Amplia penetración tisular. Excreción urinaria y poco fecal. Retiro = 5-7 días | *E. coli*, *Salmonella* sp, *Pasteurella* sp, *Haemophilus* sp. Resistencia por plásmido, cruzada con cloranfenicol | 20-30 mg/kg/día 3-5 días en el agua. En alimento 400-600 ppm por 3-5 días | No induce anemia aplásica en el hombre. No tiene resistencia cruzada con florfenicol. No combinar con otros antibacterianos. Se ha sugerido que tiene especial penetración tisular. No aplicar con vacunas |

Vdss = volumen de distribución aparente en la fase estable.

### *Farmacodinamia*

La actividad antibacteriana de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos la proporciona el grupo D-treopropanediol, mientras el aromático represente quizá, la porción tóxica de la molécula, ya que sólo tiene un débil efecto antibacteriano. Su mecanismo de acción se basa en los siguientes pasos:

- El fármaco penetra a las células bacterianas por difusión simple o facilitada.
- Se une de manera irreversible a la subunidad ribosomal 50S; también sitio de acción de los marcrólidos y tetraciclinas.
- Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas a nivel ribosomal (y en menor grado las eucarióticas), es decir, bloquea la incorporación de aminoácidos a las cadenas peptídicas de las proteínas en proceso de formación.

Las diferencias en el radical sulfatado del tianfenicol afecta más su cinética que su dinámica, pero en el caso del florfenicol el fluor disminuye de forma drástica la posibilidad de generar resistencias.

### *Farmacocinética*

Dado que el uso del cloranfenicol está prohibido, sólo se refieren a continuación las farmacocinéticas del tianfenicol y el florfenicol. En general son compuestos muy liposolubles que se absorben bien después de su administración por vía IM, SC u oral. Se distribuyen en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, generando las concentraciones más altas en hígado y riñones, pero con buena difusión a tejidos respiratorios y del TGI. Tienden a acumularse en los tejidos en acumulaciones más altas y por tiempo más prolongado que en el suero. Este factor resulta benéfico para el tratamiento de algunas infecciones, pues aunque las congregaciones pueden disminuir en el plasma, los niveles eficaces en tejidos se mantienen altos y cubren largos intervalos entre los tratamientos. Después de una administración sistémica, a menudo penetran en espacios poco profundos como los sacos aéreos y cloaca.

### *Tianfenicol*

El tianfenicol es un fármaco con excelente biodisponibilidad cuando se administra por VO en aves y muestra una gran eficacia en el tratamiento de brotes de enfermedad respiratoria crónica complicada y otras patologías del tracto gastrointestinal (TGI) en esta especie. Luego de su administración por VO, la absorción es rápida ($T_{1/2}$ ab = 45 min) y se logran concentraciones máximas en 1.5 h. El VdAUC del tianfenicol es elevado (2.6 L/kg), lo que permite su penetración a tejidos inflamados y poco perfundidos. Su biodisponibilidad es del 68 al 70%. Su pH es casi neutro, permitiéndole acumularse en tejidos acidificados por causa de la proliferación bacteriana y así ejerce su efecto de manera muy eficiente. La dosis recomendada es de 20 a 30 mg/kg/día y, dado que es un fármaco tiempo-dependiente, se recomienda aplicarlo un mínimo de tres días para máximos resultados. En general, mejora con agilidad la salud de la parvada. No se ha determinado bien su metabolismo, pero en apariencia sólo el 5 y 10% del tianfenicol se metaboliza por conjugación glucurónica; el resto se elimina por vía urinaria sin cambio

**Cuadro 3.7 Medias y desviaciones estándar de las variables farmacocinéticas para el tianfenicol administrado a pollos de engorda a dosis de 20 mg/kg en los tres casos**

| Variable | Vía IV | Agua de bebida | Alimento |
|---|---|---|---|
| AUC (µg/h/ml) | 146.5 ± 12.11 | 117 ± 21.2 | 84.68 ± 12.8 |
| AUMC (µg/h/ml) | 254.3 ± 16.31 | 202 ± 22.54 | 147.42 ± 23.5 |
| Vdc (L/kg) | 3.70 ± 1.22 | - | - |
| $Vd_{área}$ (L/kg) | 2.58 ± 0.3 | 2.65 ± 0.92 | - |
| $Vd_{ss}$ (L/kg) | 3.67 ± 0.15 | - | - |
| β ($h^{-1}$) | 4.5 ± 1.0 | - | - |
| α ($h^{-1}$) | 0.46 ± 0.2 | 0.32 ± 0.04 | - |
| A (µg/ml) | 149.20 ± 4.1 | - | - |
| B (µg/ml) | 52.34 ± 3.0 | - | - |
| $T_{1/2\alpha}$ (h) | 0.15 ± 0.10 | $T_{1/2}$abs. 0.72 ± 21 | - |
| $T_{1/2\beta}$ (h) | 1.7 ± 0.25 | - | 15.23 ± 2.56 |
| $Cl_s$ (ml/min/kg) | 1.18 ± 0.51 | 1.01 ± 0.42 | - |
| $Cp_o$ (µg/ml) | 202.0 ± 16.19 | $Cp_{máx}$ 28.8 ± 3.22 | $Cp_{máx}$ 9.7 ± 5.2 |
| $K_{12}$ ($h^{-1}$) | 2.7 ± 0.4 | - | - |
| $K_{21}$ ($h^{-1}$) | 1.5 ± 0.3 | - | - |
| $K_{10}$ ($h^{-1}$) | 1.3 ± 0.04 | 0.32 ± 0.06 | - |
| F (%) | | 70% | |

y una pequeña cantidad por vía biliar. La eliminación del tianfenicol parece no afectarse cuando hay enfermedades hepáticas o por el uso de otros fármacos que se metabolicen en el hígado.

En el **cuadro 3.7** aparecen las variables farmacocinéticas obtenidas para el tianfenicol según los autores de esta obra y en la **figura 3.7** se presentan los perfiles séricos logrados a 30 mg/kg de tianfenicol administrado en forma de bolo.

Dado que el tianfenicol es un fármaco tiempo-dependiente, se considera indispensable repetir la dosis en un día, por ejemplo a las seis y ocho horas para mantener concentraciones séricas y tisulares muy elevadas las 24 horas y sólo en casos severos.

## ❒ Florfenicol

En aves se utiliza un preparado soluble en agua y durante brotes de enfermedades respiratorias, su gran eficacia contra *E. coli, Pasteurella* sp y *Haemophilus* sp, hace de este fármaco una excelente opción antibacteriana que abate la mortalidad con rapidez. Las principales variables farmacocinéticas del florfenicol por VO en aves son: $T_{máx}$ = 55 min; $Cp_{máx}$ = 3.20 µg/ml; $T_{1/2\,\beta}$ = 3.2 h; tiene un elevado $Vd_{AVC}$ de 6.97 L/kg, pero su biodisponibilidad es relativamente baja (55%). Su depuración es de 25 ml/kg/min. Se une en un 18.5 y 20% a las proteínas plasmáticas, concentrándose con más fuerza en riñones, bilis, pulmones, músculo, intestino, corazón, hígado, bazo y plasma. En la **figura 3.8** se

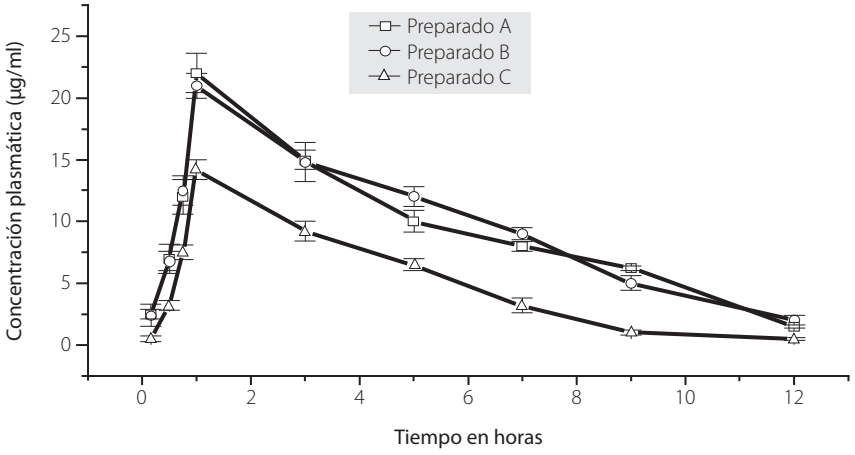



**Figura 3.7** Concentraciones séricas medias ± DE de tianfenicol en pollo de engorda posterior a la administración oral del fármaco en dosis bolo forzado (sin alimento), depositado en proventrículo mediante sonda rígida (30 mg/kg), utilizando tres preparados comerciales. Nótese la diferencia en biodisponibilidad.

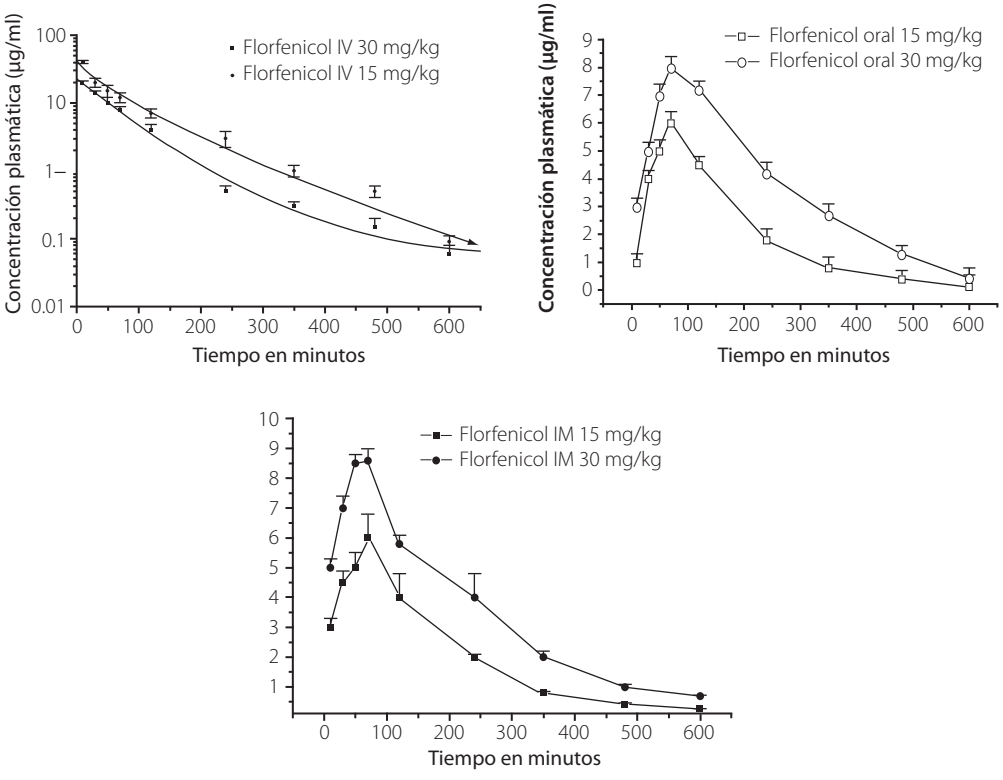



**Figura 3.8** Concentraciones de florfenicol en aves según Shen et al. (2003) después de la aplicación de dos dosis de 15 y 30 mg/kg por vía IV, oral e IM.

presentan los perfiles séricos de florfenicol posterior a su administración IV, intramuscular (IM) y oral en dosis de 15 y 30 mg/kg. Según Shen *et al*. (2003), en el **cuadro 3.8** se detallan los valores cinéticos según estos mismos autores.

En México, al igual que en algunos otros países latinoamericanos, el florfenicol ha sido utilizado como premezcla para aves. La dosis recomendada por algunos fabricantes puede llegar a ser muy baja (20 a 40 ppm en el alimento). Para obtener concentraciones terapéuticas confiables se recomiendan dosis de 80 ppm o más. El florfenicol se absorbe mejor en presencia de alimento, por lo que la administración continua en el alimento representa una ventaja terapéutica importante en esta especie.

Dado sus precios en el mercado es imperativo no subdosificar el florfenicol en aves, debido a que se han detectado ya cepas resistentes en pollos sin haber sido aprobado para uso en aves en Estados Unidos o Canadá. La dosis no debe ser inferior a 20 mg/kg en pollos. También es importante ponderar la calidad de diferentes preparados de florfenico, ya que en diversos ensayos se han observado comportamientos distintos entre genéricos y el florfenicol de referencia, como se indica en la **figura 3.9**.

**Cuadro 3.8 Medias y desviaciones estándar de las variables farmacocinéticas para el florfenicol administrado a pollos de engorda a dosis de 15 y de 30 mg/kg vía IV y vía oral según Shen *et al*. (2003)**

| | Vía IV | |
|---|---|---|
| **Parámetros** | **15 mg/kg** | **30 mg/kg** |
| A (µg/ml) | 11.5 ± 1.17 | 25.31 ± 3.76 |
| α (/h) | 1.02 ± 0.27 | 1.04 ± 0.19 |
| β (µg/ml) | 0.86 ± 0.70 | 1.37 ± 1.36 |
| β (/h) | 0.26 ± 0.07 | 0.24 ± 0.12 |
| $V_c$ (l/kg) | 1.23 ± 0.15 | 1.15 ± 0.13 |
| $Vd_{ss}$ (l/kg) | 4.99 ± 1.11 | 3.50 ± 1.01 |
| $T_{1/2\alpha}$ (min) | 44 ± 12 | 42 ± 8 |
| $T_{1/2\beta}$ (min) | 168 ± 43 | 181 ± 7 |
| $Cl_B$ (l/kg/h) | 1.02 ± 0.17 | 1.02 ± 0.16 |
| AUC (mg/h/l) | 14.77 ± 3.2 | 29.45 ± 4.47 |
| AUMC (mg/$h^2$/l) | 72.70 ± 21.12 | 97.53 ± 23.06 |

| | VO | |
|---|---|---|
| **Parámetros** | **15 mg/kg** | **30 mg/kg** |
| A (µg/ml) | 7.23 ± 2.51 | 12.99 ± 7.96 |
| $t_{log}$ (min) | 7 ± 3 | 7 ± 2 |
| $T_{1/2ab}$ (min) | 21 ± 13 | 32 ± 15 |
| $T_{1/2el}$ (min) | 100 ± 22 | 135 ± 32 |
| $T_{máx}$ | 55 ± 26 | 81 ± 26 |
| $C_{máx}$ (µg/ml) | 4.36 ± 1.66 | 5.82 ± 2.43 |
| AUC (mg/h/l) | 14.15 ± 2.52 | 27.59 ± 8.84 |
| F (%) | 96 | 94 |

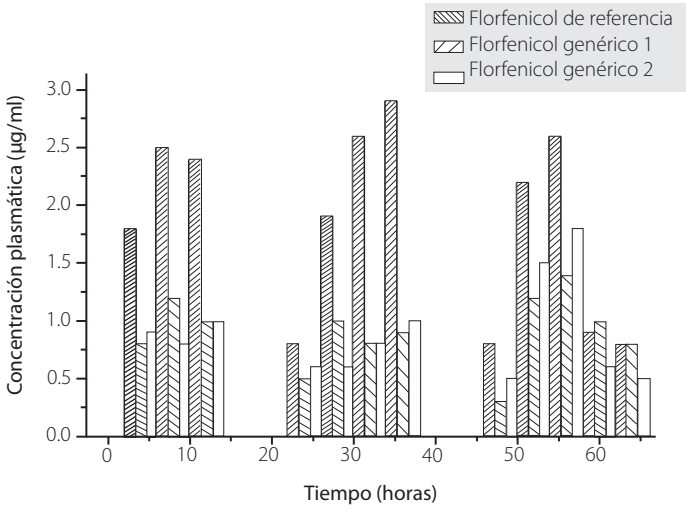



**Figura 3.9** Concentraciones plasmáticas de tres preparados de florfenicol (dos genéricos y el de referencia) en aves pesadas a las que se les administró una dosis calculada en 20 mg/kg/día.

En la **figura 3.10** se presentan los datos logrados con florfenicol en dosis de 10 mg/kg, administradas junto con comida, una práctica que en este caso aumenta su biodisponibilidad.

En pollos enfermos hay una reducción de la vida media y en el Vd, las demás variables no cambian. Según Shen *et al*. (2002), la biodisponibilidad (F) es de 70%. Esto da la apariencia de que en animales, la cinética es menos favorable y por ende refuerza la opinión de que no se debe reducir la proporción ni el tiempo total de dosificación. Cuando se administra como premezcla a 250 g/ton, las concentraciones séricas que hemos encontrado se muestran en la **figura 3.11**.

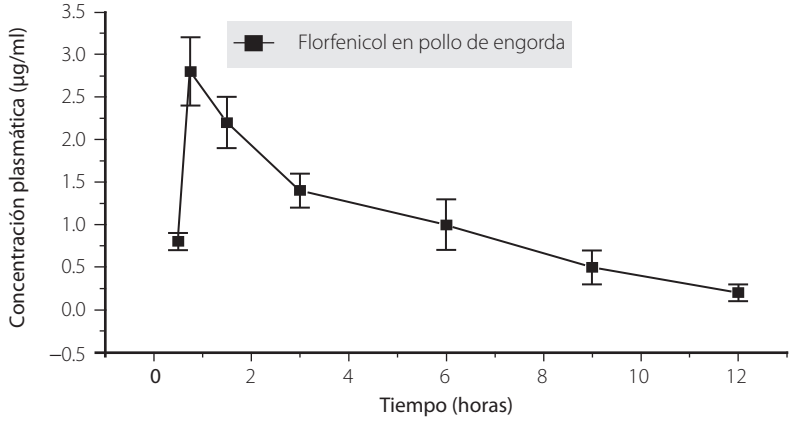



**Figura 3.10** Gráfica de las concentraciones medias ± DE de alimento medicado con florfenicol en pollo de engorda en dosis de aproximadamente 10 mg/kg administrada en forma de bolo al proventrículo mediante sonda rígida.

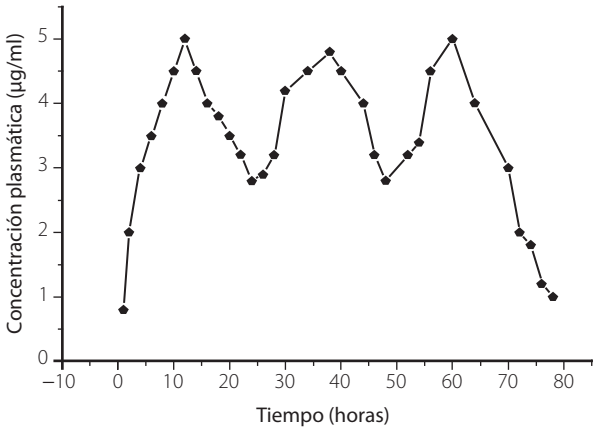



**Figura 3.11** Concentraciones de florfenicol en plasma de gallinas pesadas a las que se les administraron 250 g/ton de alimento de florfenicol por 3 días seguidos.

En patos, las concentraciones plasmáticas que se logran no son distintas a las observadas en pollos, como se demuestra en los datos logrados por El-Banna (1998), representados en la **figura 3.12**.

Otros estudios muestran datos distintos entre sí, lo que quizá se deba a la metodología de administración, la calidad del preparado y la cantidad de grasa en las dietas. Así, se habla de una F del 73% a 40 mg/kg y de 80% en dosis de 20 mg/kg. La vida media posterior a su aplicación IV, en ponedoras, fue de 7.8 h y en pollos de 1.7 h. En el alimento la $T_{1/2}$ se prolonga por un efecto de administración-absorción sostenida y es de 15 h.

En ensayos realizados por los autores se muestra una linearidad en la mayoría de las variables cinéticas del florfenicol, como aparecen en el **cuadro 3.9** y en la **figura 3.13**.

### *Efectos adversos de los fenicoles*

No se tienen registros acerca de que el tianfenicol o el florfenicol tenga algún potencial tóxico, excepto un cierto grado de inmunodepresión. De hecho, no se aconseja que se apliquen vacunas junto con estos

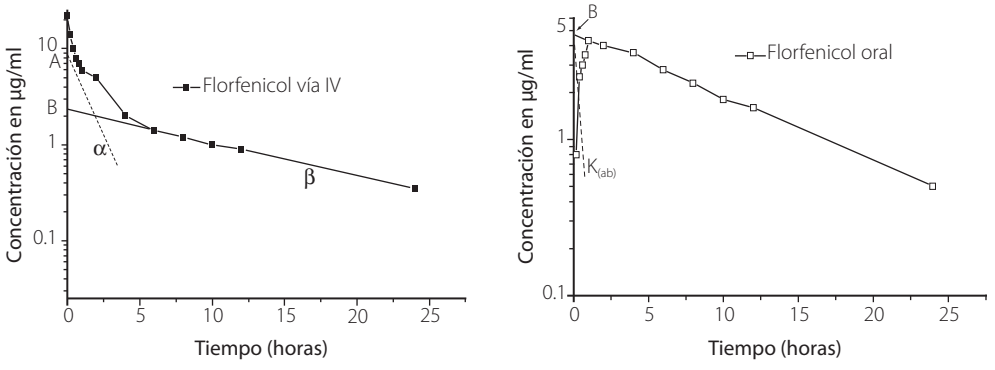



**Figura 3.12** Concentraciones logradas en patos a dosis de 30 mg/kg vía IV (A) y vía oral (B) según El Banna (1998).

**Cuadro 3.9 Medidas y desviación estándar de las variables farmacocinéticas para el florfenicol administrado a pollos de engorda por vía oral depositando una dosis de 10 mg/kg o 15 mg/kg o 20 mg/kg, directamente en el proventrículo**

| | Variable farmacocinética | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Grupo** | RT (h) | $T_{1/2\,\beta}$ (h) | $T_{1/2}$ ab (h) | AUC (µg/ml/h) | $Cp_{máx}$ µg/ml) | $T_{máx}$ h) | β ($h^{-1}$) | $Vd_{AUC}$ (l/kg) |
| Florfenicol 10 mg/kg | 7.08 ± 0.8 | 5.65 ± 0.6 | 0.98 ± 0.04 | 14.85 ± 1.2 | 2.8 ± 0.2 | 1.02 ± 0.01 | 0.124 ± 0.02 | 2.2 |
| Florfenicol 15 mg/kg | 7.12 ± 0.6 | 5.22 ± 0.8 | 0.96 ± 0.02 | 17.49 ± 1.6 | 3.6 ± 0.3 | 1.04 ± 0.01 | 0.120 ± 0.02 | 2.0 |
| Florfenicol 20 mg/kg | 8.13 ± 0.4 | 5.70 ± 0.8 | 0.94 ± 0.04 | 32.49 ± 1.8 | 5.4 ± 0.2 | 1.02 ± 0.01 | 0.121 ± 0.02 | 2.4 |

RT = tiempo medio de residencia; $T_{1/2\,\beta}$ = vida media de la fase de eliminación; $T_{1/2}$ ab = vida media de la fase de absorción; AUC = área bajo la curva de tiempo *vs*. concentración; $Cp_{máx}$ = concentración sérica máxima; $T_{máx}$ = tiempo para $Cp_{máx}$; b = constante híbrida del ángulo de eliminación posterior a $Cp_{máx}$; $Vd_{auc}$ = por extrapolación de la fase de posdistribución al eje de las "Y".

fármacos, aunque la evidencia al respecto es escasa. No son teratogénicos ni citotóxicos a las dosis recomendadas. El tianfenicol se ha utilizado en Europa desde hace 30 años con fines terapéuticos en humanos y no se ha detectado un solo caso de anemia aplástica o algún otro tipo de anemia grave. La Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) ha declarado que el florfenicol no tiene riesgo de inducir anemia aplástica, sin embargo, tanto en aves como en humanos —con dosis muy elevadas y durante un tiempo mayor al recomendado— se ha encontrado disminución reversible del número de eritrocitos. Aplicada en forma adecuada en el agua de bebida por periodos de una semana, o administrado durante

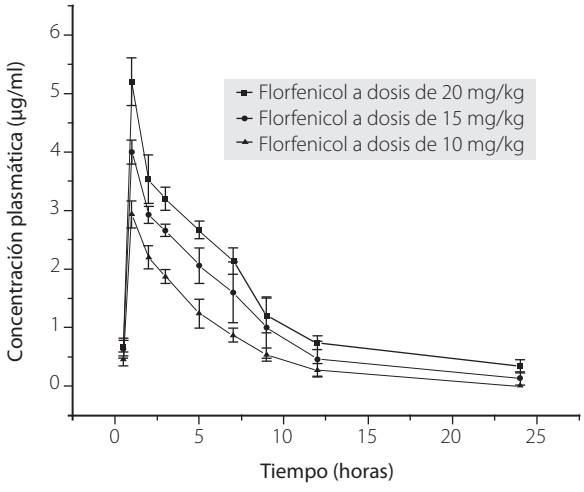



**Figura 3.13** Relación de concentraciones séricas *vs* tiempo del florfenicol administrado a pollos utilizando tres dosis diferentes (10, 15 y 20 mg/kg) y depositado directamente en proventrículo con la ayuda de una sonda semirrígida.

tres semanas en el alimento de aves, la dosis recomendada no afecta las variables productivas de ganancia de peso, conversión alimenticia o consumo de alimento. Con dosis tres y cuatro veces mayores a las recomendadas pueden causar tránsito rápido como efecto colateral; aún así, este resultado sólo se presenta en forma esporádica en algunas parvadas que ya estaban afectadas por el mismo.

### *Interacciones de los fenicoles*

En el **cuadro 3.10** se detallan las interacciones conocidas del tianfenicol y florfenicol.

### *Tiempo de retiro*

El tianfenicol presenta una eliminación completa o por debajo de los 5 ng/g de tejido a las 30 vidas medias, con lo que su periodo de retiro para concentración cero puede establecerse con seguridad en tres días, pero en vista de la importancia epidemiológica del compuesto y de la resistencia bacteriana cruzada con el cloranfenicol, se sugiere un lapso de máxima seguridad de cinco días. Para el florfenicol la EMEA sugiere buscar el metabolito florfenicol-amina, forma en que por lo regular se le encuentra en músculo de bovino. El límite máximo de residuos (MRL) en aves comerciales es de 2 500, 750, 200 y 100 ppb en músculo, hígado, riñones y piel-grasa, según corresponde. El principal fabricante recomienda un tiempo de retiro de cinco días. Se puede entonces tener un margen mayor de seguridad con siete días de retiro.

**Cuadro 3.10 Interacciones farmacológicas del tianfenicol con otros fármacos**

| Tianfenicol o florfenicol | Posible efecto | Explicación |
|---|---|---|
| Florfenicol o tianfenicol | Antagonismo | Utilización de los mismos receptores bacterianos |
| Enrofloxacina | Indiferencia | Diferentes mecanismos de acción |
| Oxitetraciclina | Aditivo si se aplica en el agua | Aunque comparten receptores bacterianos, su distribución en el ave difiere y se suman sus efectos |
| Bromhexina | Potencialización | Fomentan penetración de tianfenicol a vías respiratorias |
| Macrólidos | Aditivo/antagonismo | Se pueden complementar los efectos del tianfenicol o florfenicol sobre *E. coli* con macrólidos micoplasmicidas. Para otras bacterias, el efecto conjunto de macrólidos/tianfenicol o florfenicol es antagónico, pues los dos actúan sobre iguales receptores |
| Bromhexina o ambroxol | Aumento de la penetración al árbol respiratorio | Mejora la difusión y penetración de los fenicoles |
| Antiinflamatorios no esteroideos | Aumento de la respiración al árbol respiratorio | Mejora la difusión y penetración de los fenicoles; cuidado con la mezcla física pues se puede generar inactivación |

## Lecturas recomendadas

Shen, J., Hu, D., Wu, X., Coats, J. R. Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. J. Vet. Pharmacol. Therap. 2003; 26:337-341.

Shen J, Wu X, Hu D, Jiang H. Pharmacokinetics of florfenicol in healthy and *Escherichia coli*-infected broiler chickens. Res Vet Sci 73, 2002; (2):137-40.

El-Banna H. A. Pharmacokinetics of florfenicol in normal and *Pasteurella* infected Muscovy ducks. British Poultry Science 1998; 39:492-496.

# TETRACICLINAS

## ❑ Introducción

Descubiertas a finales de los años de 1940 y principios de 1950, las tetraciclinas conforman un grupo de antibióticos producidos por *Streptomyces* sp. De éstas se han formulado derivados sintéticos como la doxiciclina y la minociclina, y se obtienen otras por cultivo natural (clortetraciclina [CLT], oxitetraciclina [OXT] y tetraciclina). Las tetraciclinas son compuestos derivados del anillo policíclico naftacenocarboxamida que se caracteriza por tener la misma estructura básica, formada por cuatro anillos unidos en línea.

### *Propiedades fisicoquímicas*

Físicamente se encuentran en forma de polvo de color amarillo o blanco amarillento. No tienen olor y son un poco amargas. Por ser anfóteras se destruyen en soluciones alcalinas fuertes y mezclas ácidas con un pH inferior a dos. En medios con un pH ácido se disuelven poco; en tal caso se recomienda utilizar las sales sódicas o clorhidrato (para doxicilina se denomina sal hiclato, que es un HCl), que son más solubles. La sal clorhidrato es ácida y muy estable, en tanto que la clortetraciclina es más inestable que la oxitetraciclina y doxiciclina, de ahí que esto genere diferentes calidades de premezclas de clortetraciclina, lo que a su vez modificará la respuesta clínica. En el **cuadro 3.11** se presentan los rasgos farmacológicos generales de las tetraciclinas.

### *Farmacodinamia*

Son agentes bacteriostáticos y se estipula que su mecanismo de acción sea el siguiente:

- Quelación activa de cationes intracelulares.
- Inhibición de sistemas enzimáticos.
- Supresión de la síntesis proteica por unión de la tetraciclina a las subunidades ribosomales bacterianas 30S y 50S. Bloquean la unión del ácido ribonucleico aminoacilo transportador (RNAt) al sitio receptor sobre el complejo ribosómico del ácido ribonucleico mensajero (RNAm). Con esto se evita la polimerización de las cadenas peptídicas, bloqueando así la síntesis proteica.

**Cuadro 3.11 Principales rasgos farmacológicos de las tetraciclinas usadas en avicultura**

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Clortetraciclina | HCl = hidrosoluble, (1:1.08), pKa 9.3, liposoluble, anfótera, tendencia básica | F de tan sólo 10%, distribución extra e intracelular, excreción biliar y algo urinaria; $T_{1/2\beta}$ = 1 h. Retiro carne de 7 días; huevo = 0 días. En el alimento menos disponible | Amplio espectro, bacteriostático. CMI críticas 4-8 µg/ml *Pasteurella* sp. sensible; *E. coli*, *Mycoplasma* sp; poca actividad vs. *Salmonella* sp | *20-50/3-5 días en agua o 5-8 días en alimento. *100 mg/kg en casos graves. *200 a 800 ppm en agua de bebida o alimento | Poco estable, hacer soluciones frescas. Iones bi y trivalentes la quelan. Antagonismo con β-lactámicos, tianfenicol y florfenicol. Complementario con sulfas. Sinergia con tilosina y tiamulina. Nunca inyectar. Hay preparados farmacéuticos patentados que aseguran una mejor F al disminuir su taza de quelación. El ácido tereftálico también mejora su F |
| Doxiciclina | Liposoluble, anfótero básico (pKa = 9.5). Hidrosoluble como hiclato (1:1.11) | Poco quelado por iones, $T_{máx}$ = 0.35 h; F 50-60%. Elevada distribución. Vdss = 0.5 l/kg. 50% excreción renal y 50% biliar; $T_{1/2\beta}$ =4.75 h. Retiro de 4-6 días | Amplio espectro, más potente que otras tetraciclinas. Activo vs. *Salmonella* sp, *E. coli*, *Mycoplasma* sp., *Pasteurella* sp., CMI críticas 3-6 µg/ml. Menor resistencia | *10-20 mg/kg/ día/3-5 días en agua o 5-8 días en el alimento | Nunca se inyecte. Menos inactivado por iones bi y trivalentes que otras tetraciclinas. No se combina con otros antibacterianos. Antagoniza con β-lactámicos |
| Oxitetraciclina | Liposoluble. Anfótero, básica (pKa 9.1). Soluble en agua como HCl (1:1.08). Más estable que clortetraciclina | F. oral variable según iones en dieta (10-30%). Distribución intra y extracelular. $T_{1/2\beta}$ = 1.7 h. Excreción renal y hepática Residuo máximo permitido de 1 ppm. Retiro de rastro de 7 días | Bacteriostático. Aumenta frecuencia de resistencia a *E. coli*, *Salmonella* sp (variable), *Pasteurella* sp (75%), *P. haemolytica* (10%). Micoplasmicida | *40 mg/kg/día en agua. *20 mg/kg en dieta p/control de *Mycoplasma* sp. *Para pavos 100-200 mg/L/5 días | Sinergia con tilosina, tiamulina. Bajar el calcio y acidificar la dieta aumenta F. Antagoniza químicamente con β-lactámicos. No aplique vía parenteral. La acidificación de la dieta mejora en un 15% su F |

- También inhiben la síntesis proteica en las células eucariotas, pero existe mayor toxicidad selectiva hacia las procariotas. El ingreso de las tetraciclinas a las bacterias es importante, ya que

éste se realiza por transporte activo (tetraciclina, oxitetraciclina y clortetraciclina). La doxicilina y la minociclina son tan liposolubles que su ingreso a la bacteria es por difusión pasiva. Esto las hace más potentes y con menos tendencia a generar resistencias, dado que una buena parte de la firmeza a tetracicilinas está dada por modificaciones del transporte activo de las bacterias.

### *Espectro y resistencia*

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro que sólo afectan a microorganismos de multiplicación rápida. *In vitro* son bacteriostáticas primarias, cuyos indicadores muestran, pese a una baja actividad, la generación de una respuesta clínica muy superior a lo pronosticado con base en el primer rasgo mencionado. Por ejemplo, se ha demostrado que la presencia de oxitetraciclina o clortetraciclina en el alimento de aves (200 a 400 ppm) desafiados con una cepa patógena de *Escherichia coli* resistente a tetraciclinas, evita la adherencia o adhesión de la bacteria al epitelio gastrointestinal (GI) y con esto se previenen brotes por dicha bacteria. Éste y otros fenómenos deben aún definirse para estos antibacterianos más usados en aves.

Las bacterias sensibles incluyen: *Mycoplasma* sp, *Streptococcus* sp, *Clostridium* sp, *Haemophilus* sp; mientras las menos sensibles son *Corynebacterium* sp, *Escherichia coli*, *Pasteurella* sp y *Salmonella* sp. Son activas también contra protozoarios (pero no *Eimeria* sp), ricketsias y contra el virus de la *psitacosis-ornitosis*.

Se probó la susceptibilidad de varias cepas de *Clostridium perfringens* aisladas a partir de intestinos de pollos de engorda y se observó que tanto la clortetraciclina como la oxitetraciclina fueron activas a muy bajas concentraciones, observándose un bajo nivel de resistencias moderadas (< 50%), aunque sí se detectaron unas pocas resistencias de elevado nivel, sobre todo una cepa portadora de un gen *tet*. (Martel *et al*., 2004.) Véase **cuadro 3.12** en donde se hace una comparación de sensibilidades a diferentes fármacos.

**Cuadro 3.12 Rango de valores de CMI (µg/ml) de varios antimicrobianos incluyendo las tetraciclinas vs. *Mycoplasma gallisepticum* y *M. synoviae***

| Antimicrobial | *M. gallicepticum* | *M. synoviae* |
|---|---|---|
| Tiamulina | 0.0039-0.78 | 0.006-1.0 |
| Tilosina | 0.006-400 | 0.006-75 |
| Tetraciclina | 0.03-0.25 | 0.015-5.0 |
| Oxitetraciclina | 0.05-200 | 0.025-100 |
| Clortetraciclina | 0.05-1.56 | 0.05-12.5 |
| Doxiciclina | 0.006-0.2 | 0.0125-0.78 |
| Espectinomicina | 0.39-10 | 0.39-6.25 |
| Enrofloxacina | 0.01-2.0 | 0.025-1.56 |
| Danofloxacina | 0.01-0.78 | 0.1-0.5 |
| Flumequina | 2.5-10 | 5.0-50 |

La clortetraciclina y la oxitetraciclina se usan en veterinaria desde la década de los años de 1950 y a más de medio siglo de uso, existen ciertas bacterias que desarrollan resistencia, empero, siguen siendo útiles. La resistencia está mediada por plásmidos y se manifiesta como una reducción en la entrada de las tetraciclinas hacia la bacteria y un aumento en la salida de las mismas por bombas membranales especializadas de extrusión. La resistencia cruzada es común entre ellas y menos común contra doxiciclina y minociclina.

### *Farmacocinética*

Cuando las tetraciclinas se administran por VO con el alimento, se absorben sólo en una fracción baja a partir del duodeno y resto del intestino, logrando una $Cp_{máx}$ en 2 y 4 h. Aunque se sostiene que la oxitetraciclina se absorbe mejor que la clortetraciclina, existen datos que indican que este valor es de poca o nula relevancia en aves, dependiendo mucho del preparado farmacéutico. En particular, se ha visto que la clortetraciclina puede prepararse de manera que tienda menos a la quelación y por lo tanto aumenta su biodisponibilidad (F). Esto se ha manejado como secreto industrial, pero el diseño farmacéutico inteligente puede hacer de una clortetraciclina un fármaco mucho más biodisponible. Clortetraciclina, oxitetraciclina y en mucho menos proporción doxiciclina se someten a ciclo enterohepático, lo que limita aún más su F, pero asegura concentraciones importantes en el TGI. La doxiciclina se secreta al lumen intestinal —vía secreciones intestinales (equivalen al 15% del peso del ave)— y su ciclo enterohepático es muy bajo. En aves, su F ha sido calculada como muy baja (clortetraciclina y oxitetraciclina sobre todo) debido a que los iones bivalentes del alimento reaccionan por quelación con estos medicamentos y no logran absorberse. Esto es menos marcado con la minociclina y la doxiciclina que sufren menor quelación. Para mejorar la absorción y F del resto de las tetraciclinas, se pueden utilizar acidificantes. Como se señala en la **figura 3.14**, la acidificación de la dieta eleva la F de las tetraciclinas y además se puede reducir la cantidad de calcio en la dieta, p. ej., de 0.8 a 0.4% en pollos. La baja F obliga a usar dosis mayores de clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina que de la minociclina y doxiciclina.

En gallinas se alcanza una eliminación máxima de OXT (3.69 + 0.6 mg/min/kg) a los 20 min, tiempo en que se llega a la máxima concentración a nivel hepático. La $T_{1/2\,\beta}$ de eliminación biliar de OXT es de casi 2 h y esta ruta sólo elimina el 4 y 5 por ciento de la dosis administrada. Se concentra en suficiente cantidad cuando se administran dosis superiores a las 800 ppm en: riñones, hígado, tejidos respiratorios incluyendo pulmones y tejidos GI. Esto se muestra en la **figura 3.15**. Como puede observarse las tetraciclinas difunden y logran concentraciones antibacterianas en todo el organismo, pero tienen mayor afinidad por órganos como bazo, hígado y pulmón. Difunden bien hacia líquido pleural, ascítico, sinovial; se depositan en sitios de osificación activa de la diáfisis y epífisis y en el cascarón del huevo.

Oxitetraciclina, clortetraciclina y tetraciclina se excretan sobre todo por los riñones y se eliminan en forma lenta, razón por la cual persisten valores plasmáticos y de residuos por un tiempo prolongado. Durante un periodo amplio de administración del fármaco, la concentración en orina puede

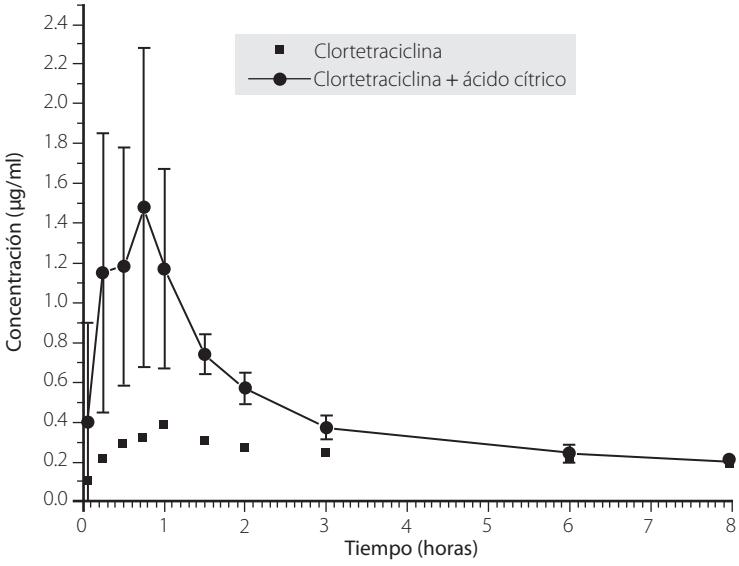



**Figura 3.14** Efecto de la adición de ácido cítrico en la biodisponibilidad de clortetraciclina en pollos.

exceder en mucho las cifras mínimas necesarias para tratar afecciones cloacales. Las tetraciclinas se eliminan también por las heces (10 a 20% de la dosis total), en especial la doxiciclina, cuya expulsión renal es mínima y tiende a excretarse con las secreciones intestinales y las heces.

A nivel experimental se pudo observar que en pollos, a los que se les administraron dosis de 20 mg/kg, la doxiciclina tiene una F oral del 41%, con absorción rápida y $C_{máx}$ de 5.4 µg/ml con una $T_{máx}$ de 0.35 h y vida media de 4.75 a 6.03 h. Este valor más o menos bajo refleja una excelente distribución

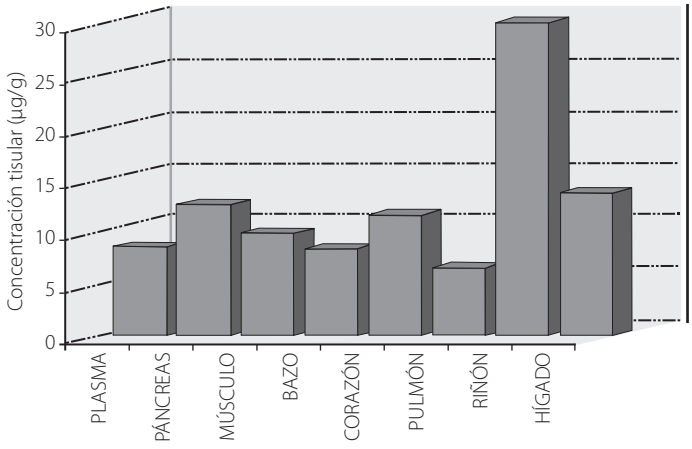



**Figura 3.15** Concentraciones de oxitetraciclina posterior a la administración IV de 20 mg/kg de oxitetraciclina HCl de acuerdo con Serrano *et al*. (1999).

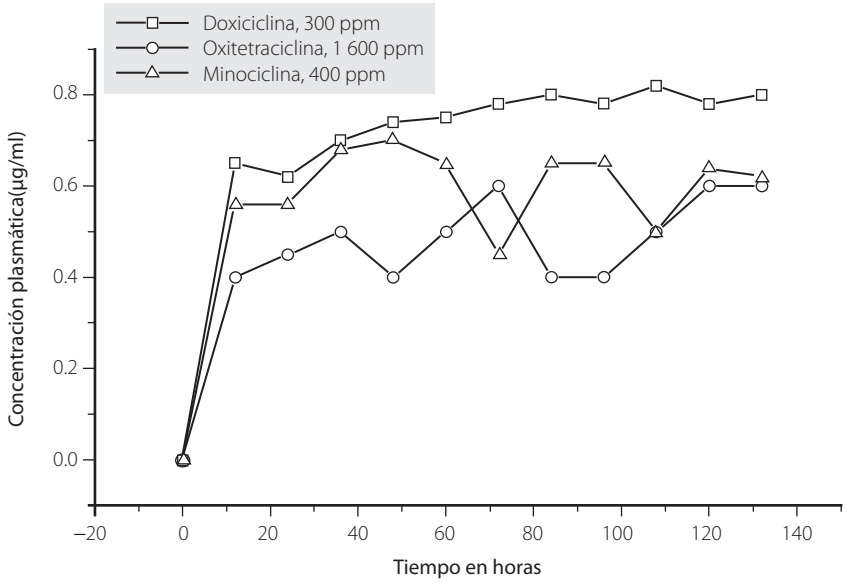



**Figura 3.16** Concentraciones plasmáticas de diferentes tetraciclinas añadidas en el alimento a diferentes dosis.

por su elevada liposolubilidad. Se recomiendan dosis de 10 y 20 mg/kg con cuatro a cinco días de medicación. El tiempo de retiro se estima en cinco y siete días. En otro estudio se reporta en dosis de 15 mg/kg, una $C_{máx}$ de 8.48 µg/ml con una $T_{máx}$ de 87 min y una vida media de 409 minutos.

En el agua de consumo, a una equivalencia de 100 mg/litro, produce concentraciones plasmáticas medias de 1 µg/ml, valor superior a la CMI de muchos patógenos. Por lo tanto, se puede recomendar esta dosis como tratamiento mínimo, aunque son preferibles dosis de 500 mg/litro.

En pavos de tres días, tres, seis y 12 semanas la doxiciclina mostró una vida media alrededor de 10 h. La administración oral en dosis única de 25 mg/kg a los animales de la misma edad, produjo concentraciones máximas entre 3.8 a 7.4 µg/ml y valores de $T_{máx}$ que variaron de 1.5 a 5.4 h. La F fue de 40% para aves de 12 semanas y 83% en aves de tres semanas. Para ayudar a valorar de manera comparativa las distintas F de las tetraciclinas se presentan, en la **figura 3.16**, los perfiles séricos de tres tetraciclinas: doxiciclina, oxitetraciclina y minociclina. En la **figura 3.17** se muestran los perfiles séricos de doxiciclina en pollos enfermos y sanos en dosis de 20 mg/kg administrados en el agua de bebida tratando de generar dosis bolo.

En el **cuadro 3.13** se presentan las principales variables farmacocinéticas de las tetraciclinas usadas en pollos.

### *Indicaciones y dosis*

Es necesario señalar que las tetraciclinas son antimicrobianos denominados tiempo-dependientes. De tal suerte, su mejor efecto clínico se obtiene al sostener concentraciones terapéuticas por pe-

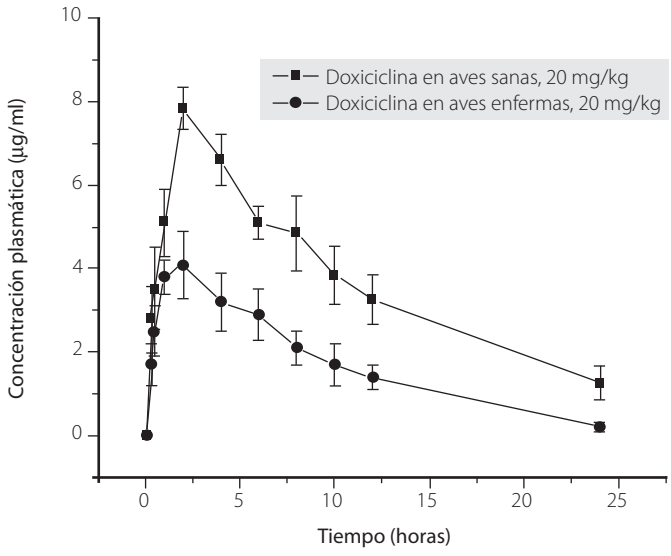



**Figura 3.17** Concentraciones séricas de doxiciclina posteriores a la administración de una dosis de 20 mg/kg por dos vías. Nótese que se logran concentraciones máximas a las 2 h y suficientes como para un notable efecto terapéutico, dada la potencia de la doxiciclina.

**Cuadro 3.13 Relación de las principales variables farmacocinéticas de dos tetraciclinas en pollo de engorda. Dadas las CMI para estos fármacos destaca la potencial eficacia de doxiciclina a 500 ppm en el agua de bebida**

| Tetraciclina | Dosis (mg/kg | [ ] en agua (PPM) | $C_{máx}$ (µG/ml) | $T_{máx}$ (H) | [ ] a las 12 hrs (µg/ml) | $T_{1/2\,\beta}$ (H) | F (%) | [ ] al estado estable (µg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tetraciclina | 30 | 533 | 0.76 | 0.62 | | 2.65 | 10 | 0.45 |
| Oxitetraciclina | 25<br>5<br>100 | 500 | 0.04<br>0.7<br>2.0 | 0.58 | 0.1<br>0.14<br>1.4 | 3.2 | 20 | 0.4 |
| Clortetraciclina | 25<br>50<br>100 | 250<br>400<br>500 | 0.2<br>0.7<br>2.0 | 0.65 | 0.04<br>0.14<br>0.2 | 3.5 | 18 | 0.15 |
| CTC/ácido cítrico | 25 | 250 | 0.35 | | 0.15 | | 30 | |
| Clortetraciclina | 25<br>20<br>16<br>32<br>64 | 250<br>220<br>200<br>275<br>600-800 | 1.48<br>0.22<br><br><br>2.2 | 0.50<br><br><br><br>0.48 | 0.15<br><br><br><br>0.25 | | | <br><br><br>0.2<br>0.35<br>0.55 |
| Doxiciclina | 20<br>15<br>11-15 | 500<br>200<br>100 | 54.58*<br>8.48<br>2.2 | 0.35 | 7.0 | 6 | 41 | <br><br>1.9-2.2 |

* Es factible pensar que esta cifra sea en realidad menor, no obstante se pone en este cuadro dado que así fue reportada por los autores.

riodos prolongados (una semana como mínimo) y a una proporción de por lo menos dos veces el valor de la CMI del patógeno a tratar. No es tan relevante lograr concentraciones plasmáticas muy elevadas si se descuida lo primero. Las dosis recomendadas en aves son hasta de 60 mg/kg/días en el alimento y un mínimo de 400 ppm. De preferencia una medicación correcta de la clortetraciclina y la oxitetraciclina estará alrededor de 600 y 800 ppm y con el alimento acidificado. En algunos casos se usa la sal clorhidrato de oxitetraciclina en dosis de 125, 250, 500 mg/L de agua para el control de la histomoniasis. En pavos tiene las mismas indicaciones, pero se utiliza a razón de 1 000 ppm en el alimento o 500 ppm en el agua. En esta especie, como en pollos, se ha observado que la absorción de la oxitetraciclina disminuye hasta en un 80% con dietas ricas en calcio. Cuando tienen una dieta restringida es preferible proporcionar la sal clorhidrato de oxitetraciclina en el agua. Tratándose de pavos grandes se aplica oxitetraciclina por vía IM, con lo que se obtendrán valores plasmáticos altos (5.4 mg/ml), pero el retiro de rastro no debe ser inferior a un mes y ha de comprobarse en ensayos previos que no se afecta la pechuga por el efecto irritante de la OXT.

Investigaciones mostraron, en un ensayo en el que se desafió una parvada de aves de reemplazo de ponedoras con *Mycoplasma synoviae*, que al juntarlos con aves afectadas de este mal, se logró controlar la diseminación e incluso se sugirió que se había logrado erradicación (mediante análisis PCR) al tratarlas en su inicio con una fluoroquinolona de tercera generación y luego manteniendo a la parvada con oxitetraciclina a 600 ppm de manera continua hasta poco antes de que iniciara la postura. Estos autores ponderan la medicación continua agresiva para el control del problema en aves reproductoras y productoras de huevo (Fiorentin *et al*., 2003).

En pollos se recomienda la oxitetraciclina HCl en el agua de bebida de la siguiente manera: para el control de la sinovitis por *Mycoplasma synoviae* la dosis es de 100 a 200 mg/litro. En el combate a la enfermedad crónica respiratoria complicada por *Mycoplasma gallisepticum* y *Escherichia coli* se usa una dosis de 120 a 250 mg/litro y para el cólera aviar se duplica la dosis.

De la doxiciclina se recomiendan en promedio 300 ppm en el alimento o 10 mg/kg/día en el agua de bebida. No obstante se han usado 50 y hasta 200 ppm de doxiciclina, pero su eficacia máxima es con dosis más altas, como en la Comunidad Europea (CE), donde se sugieren dosis de 15 mg/kg a 500 mg/litro de agua de bebida.

En pavos se usa una dosis de doxiciclina de 100 y 200 mg/litro para el tratamiento de la hexamitiasis causada por *Hexamita meleagridis*, así como el control de *Mycoplasma synoviae*.

### *Interacciones*

Son incompatibles con iones bi y trivalentes como Mg, Al, Fe y Ca. Se recomienda usar acidificantes en el alimento para promover la absorción de la oxitetraciclina o clortetraciclina. Este efecto es mucho menos marcado con doxiciclina.

Las tetraciclinas son compatibles en forma dinámica con fármacos como sulfonamidas, tilosina y tiamulina. Existen preparados de tres partes de clortetraciclina con una parte de tiamulina. Se menciona que la combinación de tetraciclinas con tilosina o tiamulina resulta sinérgica y eficaz en el tratamiento

contra *Pasteurella* sp y en general bacterias y micoplasmas de pollos. La combinación con polimixina es sinérgica, pero la polimixina no se absorbe y la asociación se limita a un efecto en el TGI.

Combinar tetraciclinas con macrólidos no es del todo afortunado y podría reducir la eficacia de ambos productos. En definitiva su mecanismo de acción es incompatible con las penicilinas y cefalosporinas y compite con fenicoles por los mismos sitios de acción, por lo que, de manera muy ortodoxa, estas mezclas disminuyen el efecto de los antimicrobianos mencionados. No son del todo compatibles con quinolonas de 1a y 2a generación, pero quizá no afecten a las fluoroquinolonas de 3a generación; no obstante, su efecto no puede calificarse de sumatorio. La oxitetraciclina es químicamente incompatible con amikacina y otros aminoglicósidos, ampicilina sódica, glucocorticoides, penicilina G, etc., y por lo tanto no debe combinarse.

### *Efectos adversos*

En general se considera que poseen un buen margen de seguridad. Es obvio que por la irritación severa que provoca, la administración IM de oxitetraciclina en aves está prohibida. No obstante hay un preparado blindado de oxitetraciclina de bajo poder irritante. Se ha usado en otras especies pero no hay muchos datos de esto en aves. Se ha demostrado que en aves las tetraciclinas tienen un efecto ligeramente inmunodepresor si se dan de manera continua, pero bajo las condiciones de campo, el beneficio de añadir tetraciclinas al alimento supera el efecto inmunosupresor, como se detalla en indicaciones. Más aún, como se mencionó, tienen un efecto poco entendido pero reproducible de inhibición de la adhesión de la bacteria al enterocito. La $DL_{50}$ en ratones es de 150-180 mg/kg por vía IV.

### *Tiempo de retiro*

Siendo las tetraciclinas productos de uso común en veterinaria se debe llevar un control estricto de los tiempos de retiro, de rastro o venta de huevo. Existen datos variados y a veces no uniformes, como se mencionan a continuación:

La premezcla de clortetraciclina (CTC) y la de oxitetraciclina en gallinas en postura resulta costosa porque el tiempo de retiro puede ser muy prolongado (siete a 10 días). Los residuos aparecen en la clara del huevo recolectado cinco días posteriores a la suspensión de la medicación. En la CE el límite máximo de residuos (MRL) en huevo es de 200 mg/kg como suma de la clortetraciclina y sus principales metabolitos el iso-CTC y el 4-epi-iso-CTC (productos metabólicos). En ensayos con dosis terapéuticas, todas las formas químicas sumadas pueden llegar a exceder los valores el MRL, hasta por cuatro veces (170-820 mg/kg) (Kennedy *et al.*, 1998).

El tiempo de retiro en pollos es de cero días cuando se administraron 500 ppm en el agua de bebida, por un periodo máximo de cinco a siete días, según la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA por sus siglas en inglés) como se muestra en la **figura 3.18**.

Cuando la oxitetraciclina está en premezcla y se administra en pollos a 400 y 800 ppm, durante una semana o más, el tiempo de retiro es de siete a 22 días; en pavos, con 200 ppm, el tiempo de

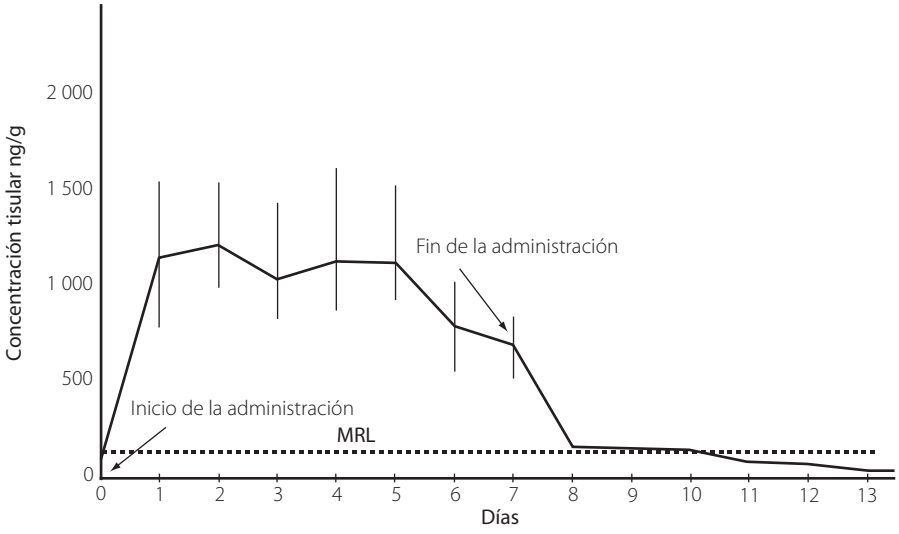



**Figura 3.18** Velocidad de acumulación y eliminación de oxitetraciclina en hígado de pollo de engorda.

retiro es cero, pero si se administra en dosis de 50 mg/kg el retiro se prolonga a más de cinco días, como se muestra en el **cuadro 3.14**.

Los niveles de residuo máximo tolerable/niveles de tolerancia (MRL) en Estados Unidos son de tres ppm en riñones y un ppm en músculo, grasa e hígado tanto para pollos como para pavos.

En pavos tratados con doxiciclina hay residuos en yema hasta por 24 días. En pollo se recomienda un tiempo de retiro de siete a 10 días para llegar a los MRL recomendados por la CE de 100 ng/g para músculo, 300 ng/g para piel más grasa y lo mismo para hígado. Para riñones los MRL son de 600 ng/g.

Sobre los residuos de doxiciclina en tejidos hay reportes que los ubican por debajo de los MRL, a los seis días cuando se administra a pollos en dosis de 15 mg/kg/día, por cinco días consecutivos (Atef *et al*., 2002).

Algunos autores, en ensayos con oxitetraciclina, han encontrado residuos en carne y huevo en dosis de 50 mg/kg en el alimento, hasta por 15 días (Donkova, 2005).

**Cuadro 3.14 Rango de oxitetraciclina en tejidos de pavo posterior a la administración de una dosis de 50 mg/kg/día, 5 días en el agua**

| Día a partir del fin del tratamiento | Músculo | Hígado | Riñón |
|---|---|---|---|
| 1 | 42-142 | 109-210 | 179-300 |
| 3 | No detectado: 130 | 79-149 | 118-190 |
| 5 | No detectado: 50 | No detectado: 176 | No detectado |

## Lecturas recomendadas

Anadon, A.; Martínez-Larrañaga, M.R.; Díaz, M.J.; Bringas, P.; Fernández, M.C.; Fernández-Cruz, M.L.; Iturbe, J.; Martínez, M.A. Pharmacokinetics of doxycycline in broiler chickens. Avian Pathology, 1994; 23:79-90.

Atef, M.; Youssef, S.A.H.; El-Eanna, H.A.; El-Maaz, A.A. Influence of aflatoxin B1 on the kinetic disposition, systemic bioavailability and tissue residues of doxycycline in chickens. British Poultry Science, 2002; 43:528-532.

Donkova NV. Residues of tetracycline in poultry meat and eggs due to the use of antibiotics. Gig Sanit, 2005; 2:41-3.

Fiorentin L, Ricardo A, Soncini J.L., da Costa A., Mores M.A., Trevisol I.M., Toda M. y Vieira N.D. Apparent eradication of *Mycoplasma synoviae* in broiler breeders subjected to intensive antibiotic treatment directed to control *Escherichia coli.* Avian Pathology, 2003; 32:213-216.

Kennedy D.G., R.J. McCracken, M.P. Carey, W.J. Blanchflower y S.A. Hewitt. Iso- and epi-iso-chlortetracycline are the principal metabolites of chlortetracycline in the hen's egg. Journal of Chromatography A, 1998; 812:327-337.

Martel A; L. A. Devriese, K. Cauwerts, K. De Gussem, A. Decostere y F. Haesebrouck. Susceptibility of *Clostridium perfringens* strains from broiler chickens to antibiotics and anticoccidials. Avian Pathology, 2004; 33:3-7.

Serrano, J. M., Moreno, L., Rosado, I., Quimera A, E., Escudero, E. Biliary elimination kinetics and tissue concentrations of oxytetracycline after intravenous administration in hens. J. Vet. Pharmacol. Therap. 1999; 22:148-152.

Jordan, F.T.W.; Horrocks, B.K. The minimum inhibitory concentration of tilmicosin and tylosin for *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae* and a comparison of their efficacy in the control of *Mycoplasma gallisepticum* infection in broiler chicks. Avian Diseases, Apr/June 1996; v.40:(2):326-334.

## Fosfomicina

La fosfomicina es un antimicrobiano de origen europeo que fue aislada por primera vez en 1966 de una cepa de *Streptomyces fradiae*, asociandose tiempo después a otras especies de *Streptomyces* sp. De extenso uso en América Latina, la fosfomicina es análoga al fosfoenolpiruvato y a otros derivados del ácido fosfónico: la fosmidomicina y la alafosfalina. Estos últimos disponibles sólo para medicina humana.[2] Su actividad antimicrobiana abarca bacterias gramnegativas y en menor proporción grampositivas. La composición en sales se integra por disódica, cálcica y trometamina. La sal trometamina es utilizada con mayor frecuencia por vía oral, pues se le reconoce la cualidad de evitar que la fosfomicina sea inactivada por la acidez estomacal y aumenta la biodisponibilidad más de tres veces con respecto a la fosfomicina en su formulación clásica (sal cálcica) por la misma vía. La dosis en humanos es de 100 mg/kg, pero en aves se ha ensayado con dosis de hasta de 10 mg/kg con buenos resultados; aunque se reconoce que existen muchas calidades de fosfomicina, algunas de ellas menos potentes y que en definitiva requieren dosis de hasta 40 mg/kg o más. En los últimos años se han hecho investigaciones sobre este antibiótico que ofrece alternativas frente a la resistencia generada por *Escherichia coli* a otros antibacterianos. Se le expende como polvo soluble en agua y como solución oral para el agua de bebida, tanto en su sal disódica como cálcica.

Es importante destacar la existencia de isómeros de fosfomicina, de los cuales a la fecha se han identificado cuatro. Para distinguirlos químicamente se requiere de estudios especiales con cristalografía y cromatografía de alta resolución acoplada a masas, dado que todos estos isómeros por

[2] La compañía Ercros es líder mundial de ventas del principio activo fosfomicina, con una cuota del 71% de la producción mundial. Este producto, cuyo desarrollo se realizó íntegramente en esta empresa, se fabrica en el centro de producción de Aranjuez (Madrid).

obvias razones tienen idéntica fórmula molecular. No obstante, se ha reconocido con claridad que el comportamiento microbiológico y farmacocinético es distinto entre ellos y que por lo mismo hay fosfomicinas que sólo requieren 10 mg/kg y fosfomicinas que demandan dosis elevadas. La molécula original que presenta la mayor potencia se presenta en la primera fase en la **figura 3.19**. Es importante que el veterinario NO sustituya una fosfomicina que le ha dado resultados clínicos por una más económica, pues a menudo los resultados clínicos son muy decepcionantes con un genérico de mala calidad (isómeros 1, 2 y 3 de la figura 3.19).

### *Farmacodinamia*

Ingresa a la célula a través de permeasas que de modo habitual transportan L-alfa-glicerofosfato o D-glucosa-6-fosfato. Interfiere en el primer paso de la síntesis de peptidoglicano de la pared bacteriana al inhibir en forma irreversible la transferasa enolpiruvato y con ello previene la polimerización del ácido *N*-acetil-murámico en la pared bacteriana. No obstruye las reacciones de la membrana de células eucariotas. Ejerce su acción frente a bacterias que se encuentran en fase de crecimiento, pero no frente a las que están en fase de reposo. Presenta una actividad bactericida de amplio espectro. Es más activo en pH un poco ácido. En concentraciones subinhibitorias tiene la capacidad de disminuir la adherencia bacteriana (aun de las resistentes) a las células de epitelios en general. Presenta un efecto bactericida a concentraciones superiores a la CMI, con 99% de letalidad, cuando la concentración duplica la CMI en un lapso de tres a ocho horas luego de ser administrada. Destaca un efecto posantibiótico de horas. La presencia de variantes bacterianas resistentes es muy baja (10 a siete y 10 a nueve). A concentraciones estándar, la aparición de mutantes resistentes de *Escherichia coli* es poco probable; sin embargo, éstas se observan a concentraciones menores o iguales a 200 µg/ml. La resistencia por cepas mutantes no es un problema en el tratamiento de infecciones tratadas con dosis elevadas de fosfomicina trometamina. Sin embargo aparecen mutantes resistentes postratamiento en la flora fecal, pero no se aíslan al siguiente ciclo o pasado un mes en aves criadas para producción de huevo. Las cepas resistentes a ampicilina, amoxicilina, o trimetoprim/sulfametoxazol son sensibles a fosfomicina.

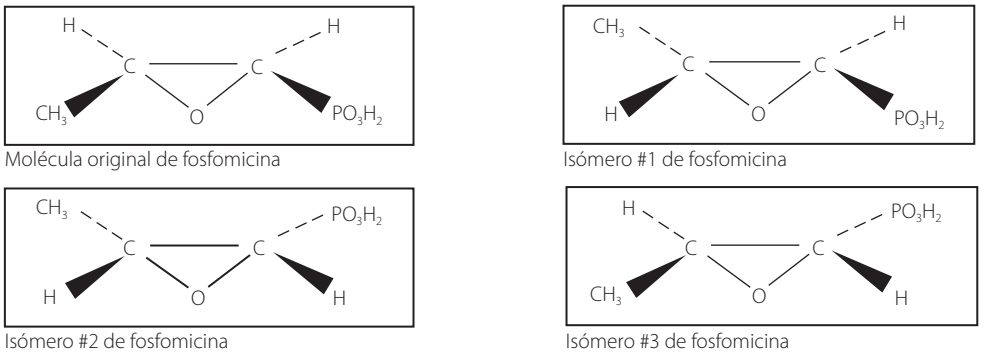



**Figura 3.19** Molécula original de la fosfomicina y tres isómeros de menor actividad biológica.

**Cuadro 3.15 Concentraciones mínimas inhibitorias de la fosfomicina utilizando la técnica de macrodilución**

| Microorganismo | CMI X ± DE |
|---|---|
| *E. coli* | 5.26 ± 0.8 |
| *Haemophilus gallinarum* | 4.26 ± 1.6 |
| *Staphylococcus* sp | 8.5 ± 1.6 |
| *Proteus* sp | > 36.8 |
| *Pseudomonas* sp | > 36.8 |
| *Actinobacillus* sp | 8.8 ± 2.6 |

### *Espectro*

Tiene actividad importante contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp, *Pasteurella* sp, *Haemophilus* sp y *Campylobacter* sp. Entre los anaerobios es activo frente a la mayoría de cepas de *Fusobacterium* spp, *Clostridium* spp y *Actinomyces* spp, e inactivo frente a *Bacteroides* spp. Por ser único en su género es poco probable que se presente resistencia cruzada con otros antimicrobianos. Algunas CMI se presentan en el **cuadro 3.15**.

### *Farmacocinética*

La presencia de alimentos disminuye la absorción de todas las sales de fosfomicina, incluyendo la de trometamol o trometamina, por lo que debe administrarse en forma de bolo en el agua de bebida y, si es posible, en animales a los que se les restrinja el alimento por lo menos una hora antes de la dosificación. Difunde bien en muchos tejidos, incluso en aquellos de baja perfusión como la bolsa de Fabricio. En dosis elevadas puede llegar a pericardio, pulmones, tráquea y sacos aéreos. En general se ha establecido que es un antibacteriano de excelente distribución a tejidos (Frossard *et al*., 2000). Aunque no se sabe bien cómo es su eliminación en aves, es posible que sea casi en su totalidad por filtración glomerular, una parte por vía biliar en forma activa, la que es de nuevo absorbida por el intestino, explicando —tal vez— la aparición de un pico sérico secundario en muchas especies, aunque en aves aún no se reporta. La fosfomicina no se metaboliza en el organismo ni da lugar a la formación de productos de degradación que pudieran ser tóxicos.

Se ha estudiado su farmacocinética en aves tras la inyección intravenosa de 10 mg/kg en pollos. Se reporta una $T_{1/2}$ de 1.8 h; un VdAUC de 0.6 litros/kg y $C_{máx}$ de 6.1 µg/ml. Las concentraciones tisulares a las dosis variaron de 0.63 µg/g en grasa a 13.4 µg/g en riñón. A las 24 h no se detectan concentraciones terapéuticas ni en plasma ni en tejidos (Aramayona *et al*., 1997). También se han usado dosis de fosfomicina original (ver figura 3.19) 10 mg/kg y se han obtenido resultados clínicos de calidad.

En ensayos realizados por los autores se encuentra la necesidad de aplicar dos veces al día la fosfomicina genérica para lograr un efecto máximo en dosis de 20 mg/kg/dosis. Las concentraciones logradas en un esquema de dosis bolo por restricción de agua se presentan en la **figura 3.20**. En la **figura 3.21** se presenta el perfil de este fármaco al aplicarse por vía subcutánea.

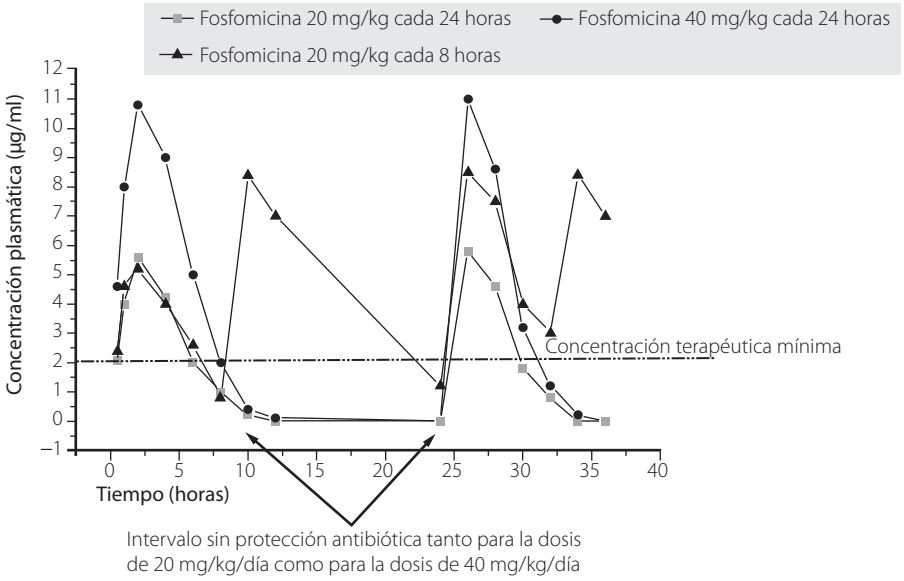



**Figura 3.20** Concentraciones plasmáticas de fosfomicina bajo tres esquemas de dosificación de fosfomicina cálcica. Nótese que la eliminación de la dosis de 40 mg/kg/día es similar a la que se produce con la dosis de 20 mg/kg/día, dejando sin antibacteriano un intervalo entre dosificación. La aplicación de fosfomicina cada 8 horas (al día) permite concentraciones terapéuticas.

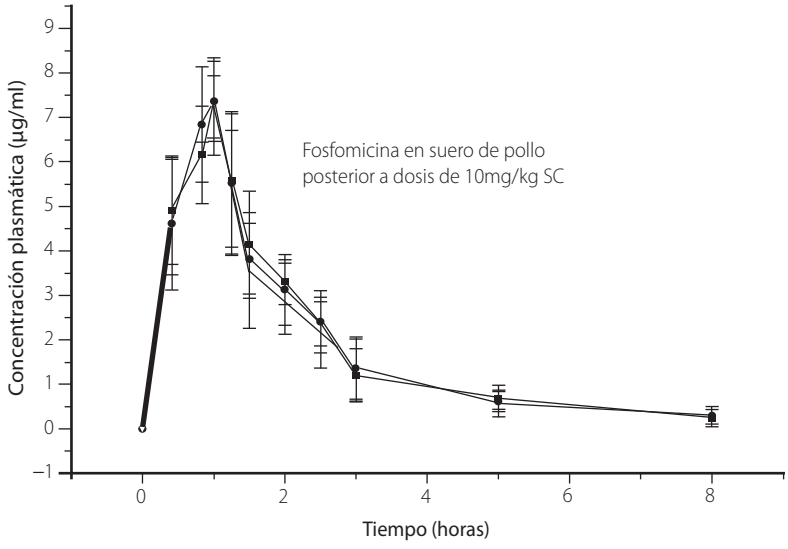



**Figura 3.21** Concentraciones séricas de fosfomicina *vs.* tiempo en pollos, posterior a la administración subcutánea de 10 mg/kg de fosfomicina cálcica de pH neutro.

### *Indicaciones y dosis*

Se ha dicho que la fosfomicina-trometamol oral en dosis de 150 mg/kg es tan eficaz como una cefalosporina de tercera generación (Lepare *et al*., 1980). Sin embargo, nadie usa esas dosis en el pollo. Para que se tengan resultados adecuados se debe aplicar en el agua de bebida la fosfomicina genérica a una concentración tal que se logren dosis mínimas de 40 mg/kg/día o en casos graves dos veces al día. No obstante, se cuenta en el mercado nacional e internacional con productos de los cuales es posible administrar dosis de 10 mg/kg día con resultados clínicos buenos. Si se administra como premezcla se debe persistir en su dosificación por lo menos por siete a 10 días, dado que la fosfomicina es un antibacteriano que puede tener resultados óptimos si se le considera tiempo-dependiente; esto es, que no requiere de grandes concentraciones plasmáticas ni tisulares, sino que esté presente por periodos lo más prolongado posible.

La fosfomicina cálcica original se prefiere para ser utilizada en premezcla para el alimento de aves a una dosis de 10 mg/kg, de nuevo en lapsos lo más prolongado posibles.[3]

### *Toxicidad*

Una de las propiedades más notables de este antibiótico es la ausencia de toxicidad, de hecho, lejos de tenerla se ha informado de efectos inhibitorios de la toxicidad inducida por gentamicina en mamíferos. El efecto se logra porque la fosfomicina inhibe la lipo-peroxidación mediante la liberación de hierro de la mitocondria. Incluso la fosfomicina tiene efectos inmunoestimulantes como se detalla más adelante. La $DL_{50}$ oral de fosfomicina disódica y cálcica es de 5.5 g/kg y 10 g/kg, respectivamente. La $DL_{50}$ de la sal disódica para el ratón por vía IV es 1.2 g/kg y por vía intraperitoneal de 4 g/kg.

### *Inmunomodulación*

Se ha reportado que algunos antibacterianos modifican las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped, tanto *in vivo*, como *in vitro*. De éstos, la fosfomicina ha sido descrita como capaz de generar un efecto inmunomodulador importante y clínicamente tangible. Se sabe que aumenta la síntesis de citosinas en monocitos estimulados por polisacáridos de origen bacteriano; suprime la síntesis del factor $\alpha$ de necrosis tumoral, de interleucina $1\beta$ y causa supresión específica en la producción de IL-2 y por ende de la activación de linfocitos T. En contraste, aumenta la producción de interleucina uno y $\alpha$ del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago de manera concentración-dependiente (en un rango de 1.6 a 40 $\mu$g/ml), acciones con las cuales se modera la respuesta inflamatoria. Además, la fosfomicina inhibe la liberación de histamina de los basófilos y aumenta la capacidad biocida de neutrófilos, acrecentando el ingreso de calcio intracelular y la producción de especies reactivas de

[3] De esta manera se ha venido utilizando desde su registro e inicio de venta en 1998.

oxígeno extracelular por los neutrófilos. Aún no se ha establecido el impacto clínico de estos efectos inmunomoduladores de la fosfomicina, pero no se les debe considerar menores, dado que como axioma la actividad del sistema inmune puede ser aún más importante para el resultado clínico que la acción de antibacteriano *per se*.

### *Tiempo de retiro*

Como ya se dijo y debido a la rápida eliminación de la fosfomicina en aves (no se detectaron concentraciones de fosfomicina a las 24-48 horas), se sugiere un tiempo de retiro de rastro de 48 a 60 horas a partir de la última dosis.

## Lecturas recomendadas

Aramayona, J., Bregante, M., Solans, C., Rueda, S., Fraile, L.J. y García, M.A. Pharmacokinetics of fosfomycin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels folowing chronic oral administration. Veterinary Research**,** 1997; 28:581-8.

Pharmacokinetics of fosfomycin in chickens after a single intravenous dose and tissue levels following chronic oral administration. Vet Res 28:581-8.

Frossard M; Joukhadar Ch; Erovic BM; Dittrich P; Mrass PE; van Houte M; Burgmann H; Georgopoulos A; and Muller M. Distribution y antimicrobial activity of fosfomycin in the interstitial fluid of human soft tissues. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000; 44:2728-2732.

Lepare A; Marre R; Sack K. Fosfomycin: animal experiments on nephrotoxicity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Immun Infect, 1980; 8:101-7.

# QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS

## ❑ Introducción

Quinolonas (Q) y fluoroquinolonas (FQ) han tenido un inmenso desarrollo en la medicina veterinaria, siendo una de las principales alternativas quimioterapéuticas en la actualidad. Las principales FQ usadas en la industria avícola son: enrofloxacina, danofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, sarafloxacina, difloxacina, flumequina y ácido oxolínico.

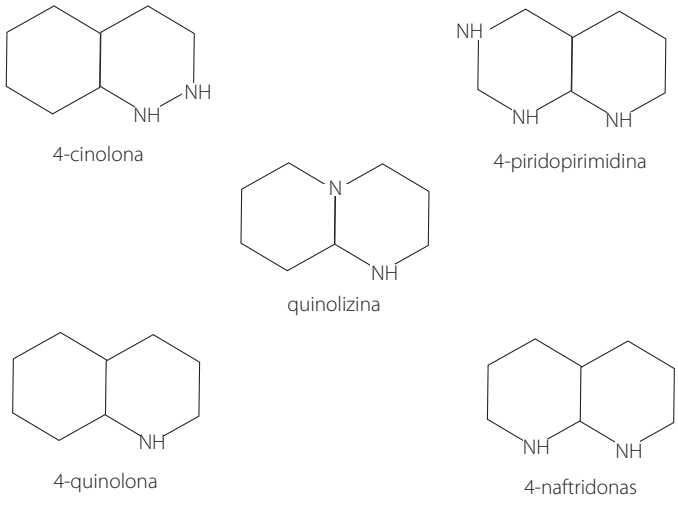
Desde su nacimiento, en la década de 1960, las Q nacen como antibacterianos a partir de las investigaciones de antipalúdicos. La primer quinolona de uso clínico fue el ácido nalidíxico, introducido en 1962; 11 años después surgió el ácido pipemídico en 1973 y, más adelante, aparecieron los derivados del ácido nalidíxico: ácido oxolínico, flumequina y cinoxacina. Todos ellos se consideran Q de primera generación.

El ácido pipemídico tiene un espectro de acción más amplio y mejores propiedades farmacocinéticas en el hombre, pero en aves su F es de apenas 18 y 19%. La primer generación de FQ de uso terapéutico fue la norfloxacina (1978), lo que significó un importante adelanto por su mayor potencia y espectro antibacteriano; le siguieron: ciprofloxacina (1987), enrofloxacina (1984), ofloxacina (1991), enoxacina, lomefloxacina y temafloxacina (1992), levofloxacina, esparfloxacina y marbo-

floxacina (1997), trovafloxacina y grepafloxacina (1998), gatifloxacina y moxifloxacina (1999). La gemifloxacina está en investigación (**cuadro 3.16**). Algunas de ellas fueron retiradas del mercado, después de aprobada su comercialización o se ha restringido su uso por sus efectos tóxicos, a menudo cardiacos (esparfloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina). Las FQ de segunda generación son derivados fluorados y existe una tercera generación integrada por derivados bi y trifluorados; en la actualidad se encuentra en desarrollo la cuarta generación. Aunque las primeras Q tenían actividad sólo contra bacterias aerobias gramnegativas y eran eficaces para tratar infecciones gastrointestinales y urinarias, las nuevas FQ se han convertido en fármacos muy importantes contra mayor número de infecciones. Desde entonces se han sintetizado e investigado gran número de FQ, buscando incrementar su actividad y espectro de acción y al mismo tiempo reducir su toxicidad y efectos adversos. A la fecha se han sintetizado más de 10 000 compuestos diferentes a partir del anillo básico de las Q, pero se distinguen sólo tres generaciones de fármacos con potencia antibacteriana y características farmacológicas cada vez mejores. De hecho son los compuestos que conforman la 3a. generación de FQ los que constituyen una esperanza para problemas bacterianos agudos y crónicos. De la cuarta generación, los que se están desarrollando o ya existen en forma comercial en el mercado son unas de las opciones que quedan para infecciones multirresistentes en medicina humana. Las FQ de 3a generación son de gran utilidad por su amplio espectro de acción, buena F y penetración tisular.

### *Características químicas*

Obtenidas por medio de síntesis, las Q y FQ son antimicrobianos cuyo núcleo central de su estructura es el anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína. Desde un punto de vista químico todas las Q y FQ se engloban en cuatro grupos: 4-oxo-naftridinas o 4-naftridonas; 4-oxoquinolinas o 4-quinolona;




Estructura de los cuatro grupos básicos de la familia de quinolonas

**Cuadro 3.16 Las cuatro generaciones de quinolonas y fluoroquinolonas, y algunos de sus integrantes**

| Generación | Fluoroquinolona |
|---|---|
| 1a. | Ácido nalidíxico, pipemídico, piromídico y oxolínico |
| 2a. | Ciprofloxacina, norfloxacina, flumequina, cinoxacina, tosufloxacina, enoxacina y difloxacina |
| 3a. | Enrofloxacina, danofloxacina, sarafloxacina, ofloxacina, amilofloxacina, tosufloxacina, fleroxacina, esparfloxacina y pefloxacina |
| 4a. | Trovafloxacina, clinafloxacina, moxifloxacina |

4-oxocinolinas o 4-cinolonas y 4-oxopiridopirimidinas o 4-pirimidonas. De todas, aquellas derivadas de 4-cinolinas o 4-piridopirimidinas no han mostrado valores terapéuticos importantes, puesto que el nitrógeno en posición dos (de las 4-cinolinas, como en la posición seis de las 4-piridopirimidonas), impide la fluoración y reduce casi por completo su espectro de acción. En su estructura básica las FQ se distinguen de su predecesor, el ácido nalidíxico, en agregar de uno a seis (o más) átomos de flúor en la posición seis, con lo cual se aumenta la capacidad de penetración al interior de la célula bacteriana y la afinidad por las girasas. De hecho, la diferencia estructural entre las FQ, la cual le da la clasificación en generaciones, está basada en los cambios hechos en las posiciones uno, cinco, siete y ocho. Las Q y FQ de uso clínico tienen una estructura formada por dos anillos, con un nitrógeno en la primera posición, un grupo carbonilo en la posición cuatro y un grupo carboxilo en la posición tres. Su potencia y espectro aumentan de manera significativa cuando llevan un átomo de flúor en la posición seis. Frente a bacterias gramnegativas también aumenta la potencia si en la posición siete hay un grupo piperacínico (norfloxacina, ciprofloxacina); etilpiperacinil (danofloxacina, enrofloxacina) o un grupo metil-piperacínico (ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina). Los sustituyentes metilo en el grupo piperacínico mejoran la F oral. Aquellos compuestos que llevan en la posición siete un doble anillo, derivado del anillo pirrolidónico, aumentan su actividad sobre bacterias grampositivas (moxifloxacina). Un grupo metoxi en la posición ocho mejora la actividad frente a microorganismos anaerobios (moxifloxacina, gatifloxacina). En el **cuadro 3.17** se mencionan las características de las ocho posiciones que conforman la estructura básica de las FQ y después se muestran las estructuras de las diversas quinolonas de uso en veterinaria.

### *Farmacodinamia*

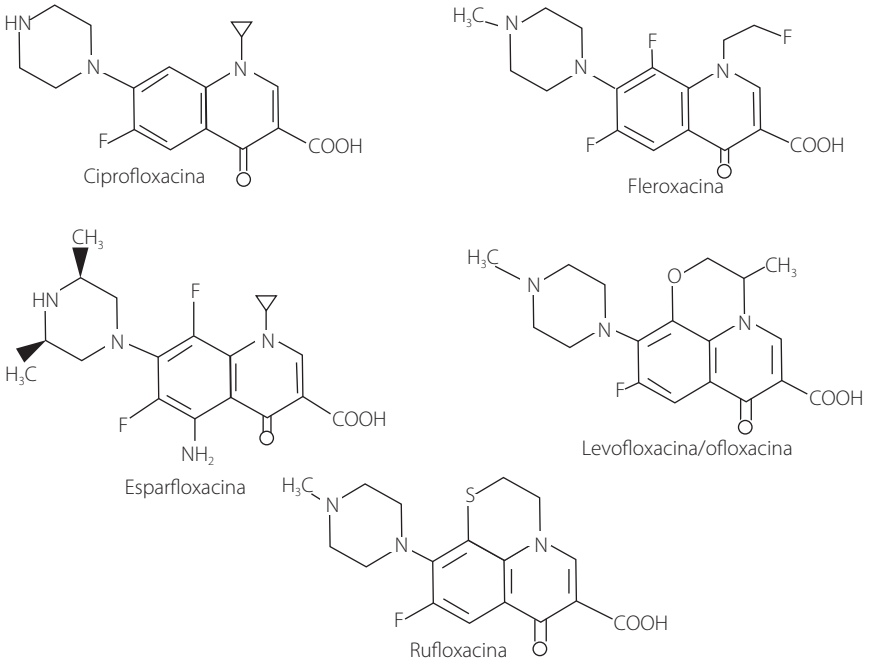
Las Q de primera generación tienen un espectro de acción muy limitado, actuando sólo contra algunas bacterias gramnegativas, aunque conforme van avanzando las generaciones van abarcando también patógenos grampositivos y bacterias intracelulares de difícil erradicación por otros agentes antibacterianos. Las FQ actúan en el interior de la bacteria, penetrando a través del canal acuoso de las porinas. Son los únicos agentes antibacterianos que ejercen su actividad bactericida uniéndose a topoisomerasas bacterianas e inhibiéndolas, aunque este no sería el único mecanismo de acción. Las topoisomerasas son enzimas que controlan el superenrollamiento y desenrollamiento

**Cuadro 3.17 Principales características y efectos tóxicos de las ocho posiciones de radicales de las quinolonas y fluoroquinolonas**

| Posición | Característica | Toxicidad |
|---|---|---|
| 1 | El ciclopropilo le proporciona una mayor afinidad por su sitio diana. Un grupo 2-4-difluorofenilo mejora la eficacia contra microorganismos grampositivos (tosulfloxacina, trovafloxacina y temafloxacina) y desempeña un papel importante en el efecto postantibiótico y bactericida. La presencia de un ciclopropilo o terbutilo asociado con un metoxi en C8 aumentan su efectividad frente a microorganismos grampositivos | Los radicales unidos al nitrógeno en esta posición van a influir en la unión a las xantinas. Los radicales ciclopropilo terbutilo, 2.4-difluorofenilo y etilo aumentan la citotoxicidad |
| 2 | Es una posición poco modificable, ya que se encuentra íntimamente relacionada a la unión con la topoisomerasa | No se han descrito efectos secundarios relacionados con radicales en esta posición |
| 3 y 4 | Los grupos carboxílico y cetona son necesarios para el transporte al interior de la bacteria y para la unión a la topoisomerasa; también es el sitio donde se unen al de $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$ y $Fe^{2+}$ etc., disminuyendo su biodisponibilidad | |
| 5 | Las nuevas quinolonas presentan un átomo de hidrógeno en esta posición (clinafloxacina, gemifloxacina, gatifloxacina, sitafloxacina, etc.). De mayor a menor actividad la presencia de un grupo amino (esparfloxacina), hidroxilo o metilo (grepafloxacina) incrementan la actividad frente a grampositivos | La presencia de un grupo metilo (grepafloxacina), un grupo hidrógeno (ciprofloxacina) y un grupo amino (esparfloxacina) aumentan la fototoxicidad |
| 6 | Se han realizado sustituciones con grupos H, F, Cl, Br, $CH_3$, $SCH_3$, $COCH_3$, CN, $NO_3$. La presencia del átomo de flúor mejora de 5 a 100 veces la actividad intrínseca de la molécula | No se han descrito efectos secundarios relacionados con radicales en esta posición |
| 7 | Un grupo piperacínico (norfloxacino, ciprofloxacino) o un grupo metilpiperacínico (ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina) aumenta su potencia contra gramnegativos | Los radicales piperacina (ciprofloxacina, norfloxacina) y pirrolidinas (tosufloxacina y clinafloxacina) interactúan con receptores gabaminérgicos cerebrales. El anillo pirridonil es más citotóxico que el piperacinil. Las FQ que no presentan sustituciones en el anillo piperacinil (ciprofloxacina, enoxacina y norfloxacina), presentan una mayor interacción con los AINE, mientras que las que poseen un anillo alquilo piperacinil o pirrodinil muestran una interacción mínima |
| 8 | Los radicales en este sitio van a influir en la afinidad por la topoisomerasa, van a modificar su actividad frente a microorganismos anaerobios. La presencia de un cloro (sitafloxacina y clinafloxacina) o de flúor (esparfloxacina) aumenta su actividad frente a microorganismos anaerobios, pero también se ve aumentada su fototoxicidad. Un grupo metoxi en la posición 8 (moxifloxacina y gatifloxacina) mejora la actividad contra anaerobios y grampositivos. | Los radicales en este sitio pueden intervenir en metabolismo de las xantinas. El radical más genotóxico es el C-F, seguido de C-Cl, C-$OCH_3$, N, C-$Cf_3$ y C-H. La mayor fototoxicidad se da en la presencia del grupo flúor (lomefloxacina, esparfloxacina y flerofloxacina). Se puede determinar un grado de toxicidad en función de los radicales: C-F C-Cl>N>CH>$CF_3$>C-OR |

del ADN bacteriano. El superenrollamiento permite a la larga molécula de ADN empaquetarse dentro de la célula bacteriana. Esta estructura debe ser desenrollada para permitir diferentes funciones como replicación, transcripción y reparación del ADN. La inhibición de la actividad de estas enzimas impide a la célula bacteriana producir las proteínas necesarias para su reparación, crecimiento y reproducción. Esta inhibición conduce así a la muerte de la célula. Existen cuatro tipos de

topoisomerasas. Las FQ actúan a nivel de ADN-girasa (también llamada topoisomerasa tipo II) y de la topoisomerasa tipo IV. No actúan a nivel de las topoisomerasas I y III. La compleja interacción de las FQ con las topoisomerasas es la base de sus diferentes espectros antibacterianos de las FQ y también de la selección de cepas resistentes. La actividad de las FQ contra las bacterias grampositivas se debe a su acción "blanco" en las topoisomerasas IV, en cambio la actividad contra las bacterias gramnegativas es por su acción sobre la topoisomerasa II o ADN-girasa.




Estructuras de algunos miembros de la familia de las fluoroquinolonas

### *Espectro antibacteriano*

Las FQ son antibióticos bactericidas, de penetración intracelular.

Las Q de primera generación son activas frente a microorganismos gramnegativos, con excepción de *Pseudomonas* sp y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Aquellas Q de segunda generación son fármacos de predominancia activa frente a bacterias gramnegativas. También tienen buena actividad contra algunos gérmenes grampositivos pero es más bien un elemento considerado desde el punto de vista académico. La ciprofloxacina es la más activa contra *Pseudomonas aeruginosa*, mientras las FQ son activas contra *S. aureus*, pero tiene escasa actividad frente a *Streptococcus* sp y otras especies de la misma familia, en tanto que su actividad es escasa contra *Enterococcus* sp y reporte bajo impacto frente a anaerobios. Las de tercera y cuarta generación mantienen la buena actividad de las de segunda generación frente a gramnegativos, pero mejoran su actividad contra

grampositivos, anaerobios y micoplasmas. Las Q más recientes (levofloxacina y moxifloxacina) tienen buena actividad frente a cocos grampositivos, incluyendo cepas de *Strepococcu*s sp resistente a penicilina y *S. aureus* meticilino-sensible. En cuanto a *S. aureus* meticilino-resistente se reconoce su habitual resistencia. La actividad contra *Mycobacterium* sp y *M. avium* es variable, siendo las más eficaces la moxifloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina. Los patógenos "atípicos" como *Chlamydia* sp, *Mycoplasma* sp y *Legionella* sp son muy sensibles a las nuevas Q. Por su parte la levofloxacina y en especial moxifloxacina es activas contra la mayoría de las especies de anaerobios. Este amplio espectro de actividad de las FQ permite su uso en una notable variedad de infecciones. Cabe destacar que la función bactericida de las Q se relaciona con el "pico" o $C_{máx}$ alcanzada. Asimismo, las FQ tienen un prolongado impacto posterior al tratamiento contra la mayoría de las bacterias gramnegativas. Los principales motores de resistencia son las subdosificaciones, por lo que para justificar dosis a intervalos demasiado prolongados, en veterinaria a menudo se recurre al denominado efecto posantibiótico. En los **cuadros 3.18** y **3.19** se representan algunas MIC para diversas FQ.

### *Mecanismo de resistencia*

Se registran, como principales mecanismos por los cuales se desarrollan resistencias a las Q y FQ los siguientes:

**Cuadro 3.18 Concentraciones mínimas inhibitorias de algunas bacterias a fluoroquinolonas**

| | $CMI_{90}$ (µg/ml) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Microorganismos** | **Ácido nalidíxico** | **Norfloxacina** | **Ciprofloxacina** | **Ofloxacina** | **Levofloxacina** | **Mexifloxacina** |
| *Escherichia coli* | 4 | 0.12 | 0.06 | 0.12 | 0.12 | 0.12 |
| *Klebsiella* sp | 8 | 0.25 | 0.12 | 0.25 | 0.12 | 0.5 |
| *Proteus* sp | 8 | 0.25 | 0.06 | 0.25 | 0.12 | 0.12 |
| *Enterobacter cloacae* | 8 | 0.25 | 0.12 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| *Pseudomonas* sp | >16 | 4 | 2 | 8 | 4 | 16 |
| *Haemophilus influenzae* | 2 | 0.06 | ≤0.06 | 0.12 | 0.06 | 0.06 |
| *Campylobacter jejuni* | 8 | 2 | 0.5 | 2 | 2 | 2 |
| *Staphylococcus aureus* | > 16 | 2 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.12 |
| *Streptococcus* sp | > 16 | 16 | 2 | 2 | 1 | 0.25 |
| *Enterococcus* sp | > 16 | 8 | 4 | 4 | 2 | 2 |
| *Chlamydia* sp | > 16 | 16 | 2 | 1 | 0.5 | 0.25 |
| *Mycoplasma* sp | - | 8 | 2 | 1 | 1 | 0.25 |
| *Bacteroides* sp | > 16 | > 16 | 16 | 8 | 8 | 1 |

$CMI_{90}$ = Concentración mínima inhibitoria del 90% de las cepas.

**Cuadro 3.19 Concentraciones mínimas inhibitorias de algunas fluoroquinolonas a *Mycoplasma gallisepticum***

| Fluoroquinolonas | 1995 (n =18) | 1996 (n = 13) | 1997 (n = 43) | 1998 (n = 63) | 1999 (n = 40) | 2000 (n = 35) | 2001 (n = 46) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enrofloxacina | 100 | 69.2 | 95.4 | 92.1 | 50 | 21.2 | 6.5 |
| Ciprofloxacina | 100 | 100 | 100 | 98.4 | 75 | 42.9 | 16.9 |
| Norfloxacina | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 68.6 | 52.2 |
| Ofloxacina | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 91.3 | 82.6 |

- Alteración en las enzimas blanco: para que las FQ actúen se tienen que unir a enzimas específicas encargadas de provocar el desenrollamiento del ADN (GyrA-ParC y GyrB-ParE); al cambiar alguno de los aminoácidos que conforman a dichas enzimas, disminuye la actividad de la FQ.
- Potencias en unión y especificidad a la ADN girasa y topoisomerasa IV: se ha encontrado que la ADN girasa es el principal sitio de acción en bacterias gramnegativas y la topoisomerasa IV para las grampositivas, lo cual conlleva a tener diversos grados de resistencias; si la mutación en una bacteria grampositiva se da en la ADN girasa, por lo general se observa sólo una pequeña variación en las CMI, pero si la mutación se da en la topoisomerasa IV la resistencia será mayor.

Por alteraciones en el acceso a las FQ a sus sitios blanco. La enrofloxacina posee la propiedad de introducirse a las bacterias por medio de canales de porinas, lo cual le da la capacidad de atravesar la membrana por difusión. En bacterias gramnegativas, la resistencia a FQ se asocia con la reducción de porinas, disminuyendo la acumulación de enrofloxacina dentro de la bacteria; sin embargo, mediciones realizadas a los rangos de difusión sugieren que no son del todo grandes como para producir resistencia. Se sabe que los complejos de eflujo se encuentran conformados por tres proteínas: una bomba intramembranal, un canal extramembranal y una proteína de fusión periplásmica. La energía necesaria en este proceso deriva del gradiente de protones a través de la membrana. Asimismo, es reconocido que la difusión está restringida a los pH determinados, por lo que la diferencia de pH entre el medio y el citoplasma puede afectar la acumulación de la enrofloxacina en la célula; esta característica contribuye a la reducción de la potencia de las FQ en medios con pH bajo. Todas las bacterias poseen proteínas insertas en la membrana citoplasmática, las cuales conservan funciones fisiológicas importantes, entre ellas el transporte de sustancias dentro o fuera de la célula. Las bombas de eflujo pueden mover sustancias del citoplasma, encontrado en todas las bacterias estudiadas, siendo su principal función la remoción de productos tóxicos de la célula y de su membrana. Cada bacteria goza una serie de bombas de eflujo, que obtienen energía por los gradientes de protones a través de la membrana o por hidrólisis de ATP. Estas bombas pueden sacar determinado antibiótico de la bacteria y algunas denominadas como bombas de resistencias multifármacos (*multridrug resistance pumps/m*MDR) pueden generar varios antibióticos. Sin embargo, las FQ no participan de manera directa en el proceso de selección evolutiva de las MDR, quizás por ser compuestos sintéticos, por lo que se les ha considerado como sustratos no específicos para las bombas.

En particular para las FQ, no así para las Q, el desarrollo de resistencias bacterianas puede estar dado por alteraciones espontáneas poco frecuentes en genes ya existentes (mutación), sobre todo por errores de la polimerasa durante la replicación del DNA. Se considera que esto se da, en promedio, en una de cada millón a 1 000 millones de bacterias y dentro de éstas, son pocas las específicas de resistencia a FQ. La firmeza a las Q es más rápida que a las FQ. De manera natural la resistencia a las FQ de tercera generación es inferior a $1 \times 10^{-9}$. Estas mutaciones, a veces denominadas ligeras, son suficientes para mantener la infección en fluidos y tejidos, sobre todo en individuos que recibieron dosis bajas de FQ. A partir de esta noción surgió el término de "concentraciones de FQ preventivas de mutantes", que hace referencia a las concentraciones de antibiótico requeridas para inhibir el crecimiento de mutantes preexistentes en una población bacteriana y con lo cual se previene la selección y surgimiento de cepas resistentes. La resistencia ocurre, en particular, por cambios en los aminoácidos, sobre todo en sitios específicos de cada subunidad de la enzima a los cuales se les ha llamado "región determinada de resistencia a las Q" o *quinolone-resistance-determining region* (QRDR), mismos que causan menor sensibilidad a las FQ. El grado de resistencia aumenta conforme los aminoácidos cambian por mutaciones adicionales en los sitios blanco de las enzimas.

A nivel laboratorio se ha observado que las FQ poseen la capacidad de aumentar el porcentaje de bacterias mutantes, dado un daño del ADN. Esto activa un sistema de reparación emergente del ADN (SOS DNA *repair system*), sobre todo durante el denominado tiempo de efecto posantibiótico, lo cual facilita la selección de mutantes resistentes. Sin embargo, no está bien definida la influencia de las FQ en el aumento de cepas resistentes a nivel clínico. En relación con lo anterior, cabe especular que existen problemas de calidad de los preparados de FQ, de enrofloxacina, en particular en México y Latinoamérica, lo cual genera la selección de mutantes resistentes y, por ende, denuncias sobre la baja eficacia clínica y pobres resultados *in vitro* e *in vivo*. No se ha descrito algún tipo de inactivación enzimática de las Q y FQ por las bacterias, sin embargo algunos hongos pueden degradar a las FQ por varias rutas metabólicas.

Se ha documentado que para las FQ, primero surgen las resistencias en especies menos susceptibles en las cuales una mutación simple es suficiente para generar un efecto clínico deficiente (*Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas* sp) y después en bacterias más susceptibles como *Escherichia coli* y *Campylobacter* sp, en las cuales es necesario que se genere más de una mutación para que se observen efectos clínicos. No se generan resistencias a las FQ por la transmisión de plásmidos, aunque ya se han identificado algunos a nivel experimental. Para las Q sí hay plásmidos de resistencia.

### *Farmacocinética*

Las Q y FQ se absorben bien por el TGI, sobre todo en duodeno. Por lo general la F de las FQ supera el 50% en todos los compuestos y se aproxima a 100% en algunos. Por ejemplo, la norfloxacina tiene una F del 50%, la ciprofloxacina del 58% y la enrofloxacina del 60%; el resto de las FQ presentan una F del 70% en adelante. Por lo general se alcanzan $C_{máx}$ pico en un lapso de una a tres horas de administrada

una dosis. Los alimentos no reducen de manera sustancial la absorción de las Q, pero pueden prolongar la $T_{máx}$. Se sabe que las interacciones con iones di o trivalentes en la dieta o el agua de bebida reducen de modo sustancial la F de las FQ. También algunos compuestos como las sales de aluminio, de magnesio o de hierro impiden su absorción, por lo que es necesario separar su administración al menos durante dos horas. Las FQ son muy difundidas debido a su baja unión a las proteínas plasmáticas, a su solubilidad y a su grado de ionización.

Las FQ logran buenas concentraciones en tejidos, sobre todo en hígado, riñones y pulmones; a nivel intracelular atraviesan barrera hematoencefálica, sobre todo si está inflamada y tienen buena penetración a nivel celular, en concreto en los macrófagos y polimorfonucleares, por lo que se les considera una buena elección terapéutica en infecciones por microorganismos intracelulares. Las concentraciones en tejido renal, materia fecal, bilis, pulmón, macrófagos y neutrófilos suelen superar las concentraciones séricas, no así las concentraciones de hueso y líquido cefalorraquídeo que se encuentran por abajo de las concentraciones séricas. Se han encontrado buenas acumulaciones de enrofloxacina y pefloxacina (72% de la concentración sérica) y de ofloxacina y danofloxacina (120%) en el líquido de ascitis. Las vías de eliminación difieren entre las FQ, pues se lleva a cabo por lo regular por vía renal, como fármaco inalterado, en el caso de la ofloxacina y la lomefloxacina; por vía biliointestinal en el caso de la pefloxacina (algunos de los metabolitos pueden sufrir circulación enterohepática; de forma mixta (renal y biliar) se eliminan ciprofloxacina, enrofloxacina, enoxacina, fleroxacina y norfloxacina. Como consecuencia, todas las Q —excepto la pefloxacina—, logran concentraciones urinarias altas. (Véase farmacocinética para cada quinolona usada en avicultura, **cuadro 3.20.)**

### *Interacciones*

Marcada reducción muestran las Q y FQ de la F cuando se las coadministra por vía oral con productos o premezclas que contienen aluminio, magnesio, calcio, hierro o zinc, debido a una formación de complejos catión-quinolona que poseen una absorción limitada. Si bien al distanciar las dosificaciones con estos tipos de productos puede reducir esa interacción, no se ha establecido un tiempo que asegure que la F no va a ser afectada. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden incidir en

**Cuadro 3.20 Parámetros farmacocinéticos de algunas fluoroquinolonas de uso en avicultura**

| Fármaco | Dosis oral (mg) | $C_{máx}$ (µg/ml) | $T_{1/2}$ (h) | Biodisponibilidad (%) | Vd (L/kg) | Excreción renal (%) | Metabolismo (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ácido pipemídico | 400 | 4 | 3 | 93 | 1.4-2 | 75 | - |
| Norfloxacina | 400 | 1.5 | 3.3 | 40-60 | 0.6 | 30-50 | 20 |
| Ciprofloxacina | 500 | 2.5 | 3.6 | 70-75 | 2-3 | 60-70 | 30 |
| Ofloxacina | 400 | 4 | 5 | >95 | 1.2-1.4 | 90 | 3 |
| Levofloxacina | 500 | 5 | 7 | >95 | 1.4 | 80 | 5 |
| Moxifloxacina | 400 | 3 | 13 | 90 | 3 | 40 | 50 |

los efectos estimulantes de las FQ sobre el sistema nervioso central (SNC). Con algunas FQ se ha observado un aumento del efecto anticoagulante de la warfarina.

### *Efectos adversos*

Las FQ en general son bien toleradas, con un perfil de seguridad similar para todos los componentes del grupo. Existen pequeñas diferencias tanto en la incidencia como en el tipo de reacciones de los fármacos. En avicultura no se llegan a percibir reacciones adversas, pero con sobredosificaciones exageradas pueden presentarse alteraciones gastrointestinales como diarrea y disminución del consumo de alimento. Entre las manifestaciones adversas neurológicas en otras especies, destacan por su gravedad las convulsiones presentes en aves. Otros efectos adversos son las tendinitis y problemas de cartílagos articulares en animales jóvenes, pero tampoco se ha visto en aves (ver enrofloxacina). En la esfera hematológica pueden producir: leucopenia, eosinofilia y aumento de transaminasas. A nivel renal han sido descritas: azotemia, cristaluria y nefritis intersticial. Nada de esto se ha reportado en avicultura, pero es importante que se tenga en cuenta para poder identificar si en el caso clínico en particular llegan a conjugarse las circunstancias propicias.

### *Actividad inmunoestimulante*

Se ha visto que las FQ interactúan con la adherencia bacteriana y colonización de superficies epiteliales, las cuales alteran la liberación de factores proinflamatorios por parte de la bacteria, interfieren con la microflora bacteriana, modulan la capacidad fagocítica y la muerte bacteriana intraleucocítica, tienen la capacidad de penetrar en los fagocitos, acumularse en las células y ejercer un muy buen efecto antibacteriano. Se mencionan seis mecanismos principales al respecto:

1) efecto de las FQ a nivel intracelular sobre el AMPc y fosfodiesterasa;
2) efecto de transcripción en factores inmunomoduladores como el NFB (*nucleosome/chromatin assembly* factor group B), interleucinas, etc., todos ellos factores activadores de las células T;
3) activa los factores involucrados en eventos intracelulares como el de respuesta SOS bacteriana;
4) inducen síntesis de interleucina-2, pero inhiben la síntesis de interleucina-1 y el factor de necrosis tumoral;
5) disminuyen la respuesta de las citocinas, y
6) aumentan la hematopoyesis elevando la concentración del factor estimulante de la colonia de macrófagos en pulmón y médula ósea, factor clave en aves, dado que por lo regular la diversidad de macrófagos en pulmón es muy baja y sólo se incrementa ante una agresión microbiana.

En el **cuadro 3.21** se mencionan las dosis de algunas Q y FQ y sus dosis en aves.

A continuación se mencionan los aspectos más relevantes de las FQ útiles en la terapéutica aviar.

**Cuadro 3.21 Dosificación recomendada de algunas FQ**

| Fármaco | Administración | Dosis |
|---|---|---|
| Ácido pipemídico | Oral | 10 mg/kg |
| Norfloxacina | Oral | 10-15 mg/kg |
| Ciprofloxacina | Oral/IV | 10 mg/kg/5 mg/kg |
| Ofloxacina | Oral/IV | 20 mg/kg/15 mg/kg |
| Levofloxacina | Oral/IV | 20 mg/kg/15 mg/kg |
| Moxifloxacina | Oral | 20 mg/kg |

### *Enrofloxacina*

En Europa y Latinoamérica se ha utilizado enrofloxacina de manera metafiláctica en la mayoría de las especies; en aves se aplica durante la primera semana de vida, reduciendo los problemas asociados con la inmunosupresión causada por el estrés o por vacunaciones, o bien durante la tercera semana para combatir problemas respiratorios, pues según se cree a partir de éstos se encuentran implicados los micoplasmas y *Escherichia coli*. Así, la combinación de la presión comercial por hacer de la avicultura un negocio cada vez más rentable y la amplia disponibilidad de la enrofloxacina, han hecho que se utilice este recurso antibacteriano de manera excesiva, con posibles consecuencias desfavorables para la salud pública, dadas por la generación de cepas resistentes de microorganismos zoonóticos (*E. coli*, *Salmonella* sp y *Campylobacter* sp) que pueden ser resistentes a otras fluoroquinolonas análogas (ciprofloxacina, norfloxacina, etc.). En algunos países se ha ponderado el peligro de que la generación de cepas resistentes cause una epidemia de infecciones resistentes de consecuencias devastadoras para el hombre. En el mismo sentido, cabe mencionar que entre otras razones, este temor ha hecho que se considere incongruente utilizar a la enrofloxacina de manera "preventiva" mediante el uso de premezclas, práctica no prohibida en México y parte de Latinoamérica, perto sí de manera explícita y estricta en Estados Unidos, Canadá y la Comunidad Europea. La enrofloxacina pertenece a la tercera generación de quinolonas, entre sus características más importantes destaca el hecho de que actúa de manera dependiente de la concentración, ejerciendo un rápido efecto bactericida contra gramnegativas aerobias y micoplasmas, incluyendo algunas que son resistentes a otros antibacterianos y a Q y FQ de primera y segunda generaciones.

### *Propiedades fisicoquímicas*

La disociación constante define los grados de ionización de las FQ a diferentes pH, lo cual es importante para definir la capacidad de absorción del TGI o cualquier membrana para la enrofloxacina. La enrofloxacina puede encontrarse en cuatro formas: catión ácido, neutro no ionizado, zwitterion intermedio, así como en ion básico, todos ellos dependiendo del pH al que se encuentren. A pH bajos, tanto el grupo piperazinil como el carboxílico, se encuentran protonados, mientras a pH altos ninguno de ellos se encuentra protonado. Se ha establecido que para cualquier Q y FQ, el pKa está

dado con base en el grupo carboxílico, siendo de 6.0 ± 0.3, independiente de la sustitución en la posición siete. En el caso de la enrofloxacina el pKa para el grupo carboxilo en la posición tres es de 5.94 ± 0.09 y para el grupo piperazinil en la posición siete es de 8.70 ± 0.44. En la **figura 3.22** se representan las constantes de disociación de la enrofloxacina. La máxima solubilidad para la enrofloxacina se logra a un pH de 5.02 y el mayor porcentaje de transferencia de fase acuosa a fase orgánica se encuentra a un pH de 7.00.

Cuando el pH del medio está cercano a la neutralidad se favorece el ingreso de enrofloxacina a las bacterias en forma de zwitterion a través de canales de porinas hidrofílicas, mientras que al encontrarse en pH ácidos se halla en forma ionizada y no puede ingresar a la bacteria por difusión ni por los canales de porinas. La enrofloxacina se inactiva poco en presencia de suero y otros fluidos orgánicos; actúa independiente del tamaño del inóculo. La enrofloxacina penetra y alcanza concentraciones intracelulares muy elevadas, tanto en las células fagocíticas como en las no fagocíticas.

### *Farmacodinamia*

Al igual que las demás fluoroquinolonas, la enrofloxacina actúa en directo sobre enzimas implicadas en la replicación del ADN (topoisomerasa IV y ADN girasa). Se forma un complejo que provoca una rotura irreparable en el ADN de lo cual se deriva su gran poder bactericida; a diferencia de las quinolonas no fluoradas actúa tanto en la subunidad A como en la B de la topoisomerasa II. Esta característica le confiere una actividad a la cual las bacterias tienen menos mecanismos de resistencia. Puede resumirse que la enrofloxacina actúa a dos niveles de la ADN-girasa y se considera que destruye a la

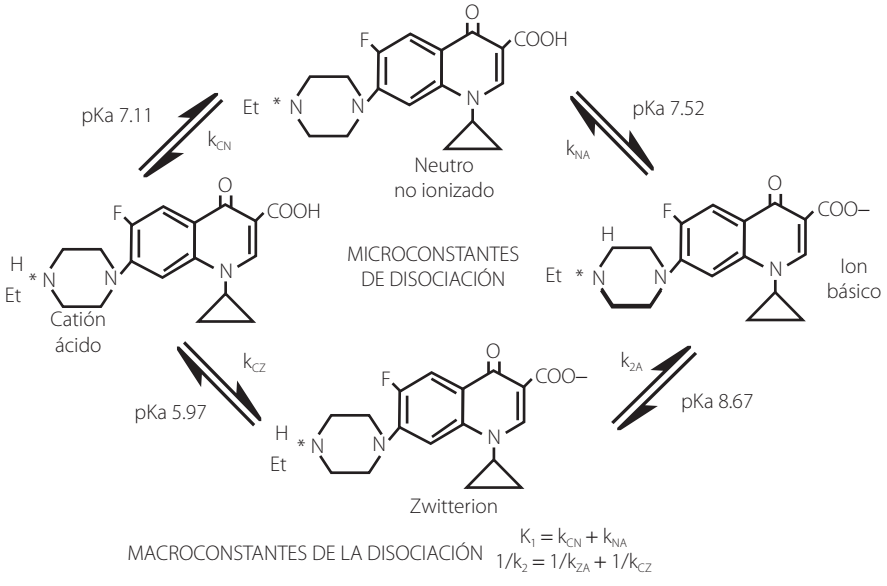



**Figura 3.22** Microconstantes y macroconstantes de disociación de la enrofloxacina.

**Cuadro 3.22 Sensibilidades de diversas bacterias a enrofloxacina**

| CMI (µg/ml) | Microorganismos |
|---|---|
| ≥2 | *Campylobacter* sp |
| ≥1 | *Streptococcus* sp, *Enterococcus* sp |
| ≥0.4 | *Pseudomona* sp, *Staphylococcus* sp |
| ≥0.2 | *Proteus* sp, *E. coli*, *Mycoplasma* sp, *Chlamydia* sp |
| ≥0.1 | *Salmonella* sp |
| ≥0.05 | *Klebsiella* sp |
| ≥0.02 | *Pasteurella* sp |
| ≥0.01 | *Actinobacillus* sp |

bacteria por un efecto combinado de inhibición metabólica más destrucción del material genético y aún de la misma ADN-girasa. En el **cuadro 3.22** se presentan algunas CMI para la enrofloxacina.

### *Farmacocinética*

Por vía oral, la enrofloxacina tiene una F cercana al 60% y una buena penetración a tejidos. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que las concentraciones de enrofloxacina en el suero y en los tejidos se encuentran muy por arriba de los CMI de la mayoría de los microorganismos gramnegativos, validando así su eficacia. Metabolizada sobre todo en el hígado, la enrofloxacina se convierte a ciprofloxacina, fluoroquinolona utilizada sin discreción en humanos. *In vivo* e *in vitro* se ha demostrado un efecto sinérgico de las actividades de ciprofloxacina y enrofloxacina. La excreción renal es la mayor ruta de eliminación de la enrofloxacina y sus metabolitos, tanto por filtración como por excreción tubular. Se podría mencionar que la ciprofloxacina es su principal metabolito activo, la cual nunca logra concentraciones séricas mayores a 0.31 µg/ml. Algunos de sus metabolitos inactivos o con baja actividad son: (I) congéneres de enrofloxacina 3-, 6- y 8-hidroxilato, los cuales poseen una nula o muy baja actividad antibacteriana; (II) congéneres 5, 6- (o 6, 8-), 5, 8- y 7, 8- dihidroxilato, los cuales sufren una transformación autoxidativa; (III) compuestos tipo-isatin, así como los derivados del ácido antranílico, que tiene de forma clara una hendidura del anillo heterocíclico de la enrofloxacina; y (IV) 1-etilpiperazino, el congéner amino-7, y desetilen-enrofloxacina, que representan tanto la molécula de degradación como de eliminación del segmento piperazinilo.

La evaluación de la farmacocinética de enrofloxacina, después de inyección intravenosa de 10 mg/kg se ajusta de manera ideal a un modelo de dos compartimientos, en el que primero se distribuye en órganos perfundidos y sangre (fase de distribución rápida), y después en tejidos. Sus volúmenes aparentes de distribución son elevados (Vd = volumen de distribución en el estado estable, 2.43 l/kg y $Vd_{AUC}$ = volumen de distribución área, 2.7 l/kg), lo que indica un eficiente reparto de enrofloxacina fuera del plasma. La vida media de eliminación ($T_{1/2\,\beta}$), observada en aves, fluctúa entre 4.05 y 10 horas, lo que garantiza concentraciones tisulares importantes, al menos por 24 horas. Los valores tan prolongados de la $T_{1/2\,\beta}$ en aves se atribuyen al bajo grado de filtración glomerular

en esta especie con respecto a la de los mamíferos. El porcentaje de transferencia de enrofloxacina del compartimiento central al periférico ocurre, al parecer, de manera tan rápida como en dirección inversa (K12 y K21), lo que confirma su elevada capacidad de difusión y liposolubilidad. Los datos cinéticos documentados en la bibliografía se presentan en el **cuadro 3.23**.

La velocidad de absorción de la enrofloxacina es más completa después de la aplicación subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en comparación con la oral (VO) (T½ abs IM = 0.37 h; T½ abs SC, 0.36 h y T½ abs VO, 0.92 h). Se calculan los porcentajes de F en: IM = 87.51%; SC = 80.78% y VO = 59.58%. La rápida absorción y aceptable F de la enrofloxacina por vía oral le confiere una notable ventaja en casos de infecciones bacterianas severas, durante las cuales, las aves disminuyen en forma drástica su consumo de agua. En el hígado se alcanzan las concentraciones máximas de enrofloxacina, seguido de pulmón y riñones, y la más baja en cerebro. La enrofloxacina desaparece por completo de todo el tejido después de tres días. No obstante, debe considerarse que cada preparado comercial determina su tiempo de retiro, en virtud de que los vehículos pueden modificar en esencia las tasas de absorción y con ello el tiempo de depuración. Dado que la $Cp_{máx}$ lograda por aplicación intramuscular es superior a la oral, se ha recurrido a esta modalidad al recibir el pollo en la caseta, con lo que se hace óptima la eficacia del fármaco. Sin embargo, el manejo es caro y no dejan de ocurrir accidentes en la manipulación, tanto para los pollos como para los operarios.

### *Indicaciones y dosis*

Es una buena elección terapéutica el uso de la enrofloxacina en infecciones experimentales causadas por *E. coli*, *S. typhymurium*, *S. gallinarum*, *S. arizonae*, *S. pullorum*, *H. paragallinarum*, *P. multocida*, *Mycoplasma gallisepticum*; y también en infecciones naturales por *E. coli*, *M. gallisepticum* y asociadas a *Escherichia coli* y *Mycoplasma* sp. La enrofloxacina es eficaz *in vitro* frente a cepas de *Escherichia coli*, *Salmonella* sp y *Chlamydia psittaci*, provenientes de infecciones en pavos. En estas aves es eficaz para prevenir la transmisión vertical de *Mycoplasma iowae* y *Mycoplasma gallisepticum*, de modo que el tratamiento con enrofloxacina en periodos estratégicos podría ser útil en el control de micoplasmosis, limitando tanto la transmisión vertical como horizontal. El tratamiento con enrofloxacina en el agua de bebida podría ser efectivo contra *Pasteurella* sp, un importante agente infeccioso de los patos y pollos. Asimismo, la enrofloxacina es eficaz en la profilaxis y tratamientos de diversas especies de aves con psitacosis. La dosis utilizada actualmente es de 10 mg/kg y, dependiendo de la calidad del producto, puede elevarse hasta 20 mg/kg.

### *Efectos adversos*

Los efectos adversos son mínimos, de hecho tiene acciones inmunoestimulantes. Sin embargo, con dosis muy altas a nivel experimental se ha reportado tendinitis y rotura de tendones en aves; asimismo en cultivos de tejido se ha visto que altas concentraciones de enrofloxacina alteran el contenido de proteoglicanos (colágeno y fibrinogénesis) en diversos tejidos blandos, incluyendo los tendones,

**Cuadro 3.23 Variables farmacocinéticas para enrofloxacina por varios autores**

| Variable | Hu-Gongzheng *et al.*, aves infectadas con coriza | | Abd-el aziz *et al.* (1987) | | | García Ovando *et al.* (1997) | | | Anadón *et al.* (1995) | | Knoll *et al.* (1999) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | IV | VO | IV | IM | VO | VO | VO | VO | IV | VO | VO | IV |
| Dosis (mg/kg) | * | * | 10 | 10 | 10 | 2.5 | 5 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| AUC (µg × h/ml) | 19.68 ± 3.50 | 12.23 ± 3.68 | 25.67 ± 1.47 | 22.46 ± 0.44 | 16.60 ± 0.55 | * | * | * | 34.5 ± 1.30 | * | 14.42 | 16.17 |
| AUMC (µg × h/ml) | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| Vdc (l/kg) | 4.21 ± 1.09 | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * | * |
| $Vd_{área}$ (l/kg) | * | * | 2.17 ± 0.16 | * | * | * | * | * | 4.31 ± 0.15 | 5.94 ± 0.20 | 5.81 | 5.56 |
| $Vd_{ss}$ (l/kg) | * | * | 2.43 ± 0.19 | * | * | * | * | * | 2.77 ± 0.09 | 4.41 ± 0.16 | * | 3.9 |
| α (h-1) | * | * | 7.56 ± 0.41 | * | * | * | * | * | 9.7 ± 0.018 | 0.50 ± 0.03 | * | * |
| β (h-1) | * | * | 0019 ± 00004 | 0.16 ± .002 | 0.016 ±. 003 | * | * | * | 0.068 ± 0.006 | 0.049 ±. 002 | * | * |
| A (µg/ml) | * | * | 9.35 ± 1.21 | 2.48 ± 0.01 | 2.30 ± 0.17 | * | * | * | * | * | * | * |
| B (µg/ml) | * | * | 3074 ± 0026 | 3.16 ± 0.149 | 2.48 ± 0.12 | * | * | * | * | * | * | * |
| $T_{1/2\,\alpha}$ (h) | 0.25 ± 0.04 | 0.44 ± 0.11 | 0.089 ± .006 | * | * | * | * | * | 0.070 ± 0.001 | 1.43 ± 0.10 | * | * |
| | | 1.17 ± 0.40 | | | | | | | | | | |
| $T_{1/2\,\beta}$ (hr) | 5.46 ± 0.71 | 9.24 ± 2.07 | 3.65 ± 0.08 | 4.06 ± 0.057 | 4.29 ± 0.097 | 2-3.5 | 0.4 | 0.4 | 10.29 ± 0.045 | 14.23 ± 0.46 | 1.20 | * |
| $T_{1/2}$ abs (h) | * | * | * | 0.37 ± 0.009 | 0.92 ± 0.049 | * | * | * | * | * | 1.5 | 5.56 |
| $Clt_{ot}$ (ml/min/kg) | 0.54 ± 0.11 | * | 2.47 ± 0.22 | 0.38 ± 0.009 | 0.36 ± 0.01 | * | * | * | * | * | | 10.3 |
| Cpo (µg/ml) | * | * | 13.10 ± 1.47 | * | * | | * | * | * | * | | * |
| $Cp_{màx}$ (µg/ml) | * | 1.34 ± 0.44 | * | 2.45 ± 0.104 | 1.69 ± 0.082 | 0.5 | 0.6 | 1.4 | * | 2.44 ± 0.06 | 1.88 | * |
| $T_{màx}$ (h) | * | 1.50 ± 0.29 | * | 1.43 ± 0.021 | 2.52 ±. 075 | * | * | * | * | 1.64 ± 0.04 | 1.5 | * |
| K12 (h-1) | * | * | 4.81 ± 0.34 | * | * | * | * | * | 6.13 ± 0.21 | * | * | * |
| K21 (h-1) | * | * | 2.31 ± 0.47 | * | * | * | * | * | 0.19 ± 0.01 | * | * | * |
| K10 (h-1) | * | * | * | * | * | * | * | * | 3.46 ± 0.09 | * | * | * |
| F (%) | * | 62.26 | * | 87.51 ± 4.47 | 59.58 ± 4.16 | * | * | * | * | 64 ± 0.29 | 89.2 | * |

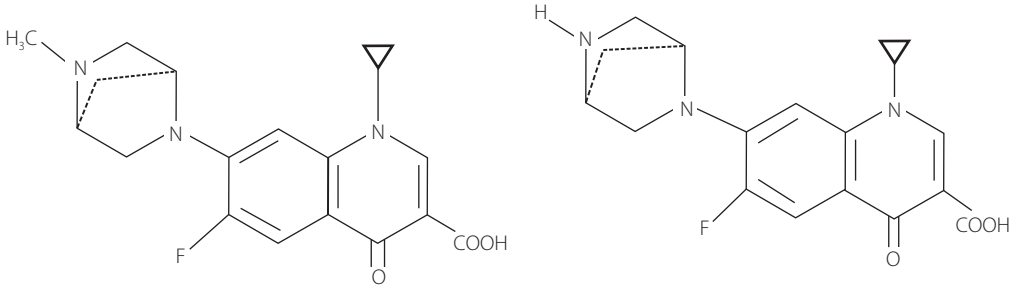
**Cuadro 3.24 MRL propuestos por la EMEA para enrofloxacina**

| Quinolona | Residuos | |
|---|---|---|
| Enrofloxacina + ciprofloxacina | Músculo | 100 µg/kg |
| | Grasa + piel | 100 µg/kg |
| | Hígado | 200 µg/kg |
| | Riñón | 300 µg/kg |
| | Huevo | Prohibido |

lo cual se presenta por una disminución del 35% del total de monosacáridos y por cambios estructurales en la glicosilación de los principales proteglicanos, lo cual termina incidiendo en la proliferación celular y afectando la matriz extracelular de los tendones.

*Residuos*

La Agencia Europea de Medicamentos ha propuesto una ingesta diaria admisible (ADI) microbiológica de 0.3125 µg/kg y una ADI toxicológica de 12 mg/kg, las cuales provienen de un factor de seguridad de 100 (NOEL), que es de 1.2 mg/kg/día. En el **cuadro 3.24** se muestran los MRL propuestos por la EMEA para enrofloxacina.




Danofloxacina Desmetildanofloxacina

Fórmula estructural de la danofloxacina y su principal metabolito: la desmetildanofloxacina

## ❑ Danofloxacina

La danofloxacina es una quinolona de tercera generación con actividad antibacteriana y antimicoplásmica; actúa al inhibir a la DNA-girasa, posee muy poca afinidad por la topoisomerasa de los mamíferos, lo cual le confiere una toxicidad muy baja, siendo sus principales reacciones adversas sólo problemas GI e irritación de ojos y piel.

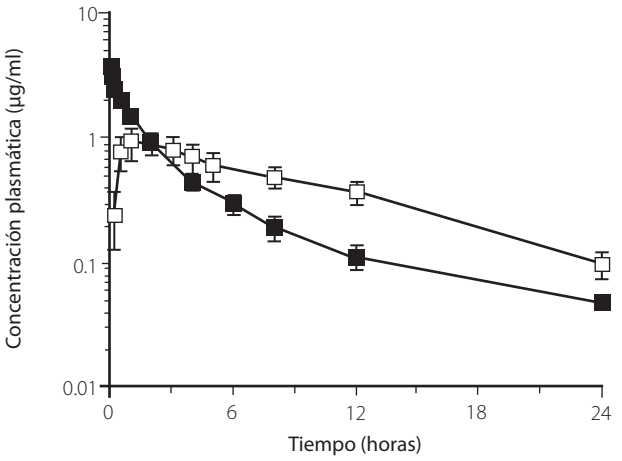



**Figura 3.23** Concentraciones séricas de danofloxacina en aves por vía endovenosa y oral a dosis de 5 mg/kg.

### *Indicaciones y dosis*

Se administra en el agua de bebida tanto para pollo como para aves de reemplazo, en particular en problemas respiratorios. La dosis recomendada en aves es de 5 mg/kg por día durante tres días. Presenta buena eficacia terapéutica en infecciones por *Escherichia coli*, infecciones respiratorias y síndromes crónicos respiratorios complicados con dosis de hasta 50 mg/kg/tres días; es útil en tratamientos de micoplasmosis en aves menores a una semana de edad.

### *Farmacocinética*

Con la administración de danofloxacina en dosis de 5 mg/kg/tres días, vía agua de bebida en aves mayores de 18 días, se logra el estado sólido a concentraciones de 0.21 µg/ml en plasma y 0.43 µg/ml en pulmones, a las 12 horas de iniciado el tratamiento. Se absorbe bien por en el TGI y presenta una F de 89%, en promedio. (Ver **figura 3.23** y **cuadros 3.25** y **3.26**.)

Con la administración de danofloxacina en dosis de 5 mg/kg y enrofloxacina a 10 mg/kg VO en pollo de engorda, la F para la danofloxacina es del 99% y 89% de la enrofloxacina, lo cual implica que aunque ambas quinolonas se absorben bien VO, la danofloxacina presenta una mayor F por esta vía, tan común en la industria avícola (**figura 3.24**, **cuadro 3.27**).

En lo que respecta a la $T_{1/2}$, es comparable con la enrofloxacina, la cual presenta valores de 5.5 h y la danofloxacina de 6.7 h, por lo que la tasa de eliminación es considerada como muy similar, aunque el tiempo de residencia medio (MRT) es un poco más elevado para la danofloxacina, 8.7 h, frente a 7.6 h de la enrofloxacina. Ambos fármacos presentan excelentes concentraciones en el pulmón y en otros tejidos; la relación tejido/plasma, fue para la danofloxacina en pulmones y tráquea de 2.6 y 9.4, mientras para la enrofloxacina fue 1.7 y 3.0, lo cual indica una buena distribución de ambas quinolonas. La $Cp_{máx}$ es más alta con la enrofloxacina, pero es importante considerar que la dosis administrada

**Cuadro 3.25 Variables farmacocinéticas de la concentración sérica de danofloxacina en aves por vía oral a dosis de 5 mg/kg**

| Parámetro | Unidad | Pollo |
|---|---|---|
| Dosis | mg/kg | 5 |
| Peso | kg | 0.79 ± 0.05 |
| Co | µg/ml | 3.21 ± 0.21 |
| A | µg/ml | 2.41 ± 0.28 |
| B | µg/ml | 0.80 ± 0.09 |
| α | /h | 1.06 ± 0.10 |
| β | /h | 0.17 ± 0.01 |
| $K_{10}$ | /h | 0.46 ± 0.08 |
| $K_{12}$ | /h | 0.38 ± 0.05 |
| $K_{21}$ | /h | 0.39 ± 0.01 |
| $K_{12}$ /$K^{21}$ | /h | 0.96 ± 0.13 |
| $T_{1/2\alpha}$ | H | 0.66 ±0.06 |
| $T_{1/2\beta}$ | H | 4.1 ± 0.31 |
| $V_1$ | l/kg | 1.56 ± 0.1 |
| $V_2$ | l/kg | 1.49 ± 0.12 |
| $Vd_{ss}$ | l/kg | 3.06 ± 0.05 |
| Vdb | l/kg | 4.22 ± 0.21 |
| AUC | µg × h/ml | 7.22 ± 0.75 |
| MRT | H | 4.31 ± 0.52 |
| $CL_{tot}$ | l/h/kg | 0.72 ± 0.09 |

es del doble. Se ha llegado a considerar que ambos fármacos ejercen un efecto similar con las dosis planteadas, sin embargo para algunos investigadores, sobre todo a nivel clínico, la enrofloxacina en

**Cuadro 3.26 Variables farmacocinéticas de la concentración sérica de danofloxacina en aves por vía endovenosa a dosis de 5 mg/kg**

| Parámetro | Unidad | Pollo |
|---|---|---|
| Dosis | mg/kg | 5 |
| Peso | kg | 0.79 ± 0.03 |
| $C_{máx}$ | µg/ml | 0.96 ± 0.23 |
| $T_{máx}$ | h | 1.4 ± 0.55 |
| $T_{1/2Ke}$ | h | 7.35 ± 1.58 |
| Ke | h | 0.1 ± 0.02 |
| AUC | µg/h/ml | 11.3 ± 1.85 |
| MRT | h | 10.5 ± 1.25 |
| F | % | 86.9 |

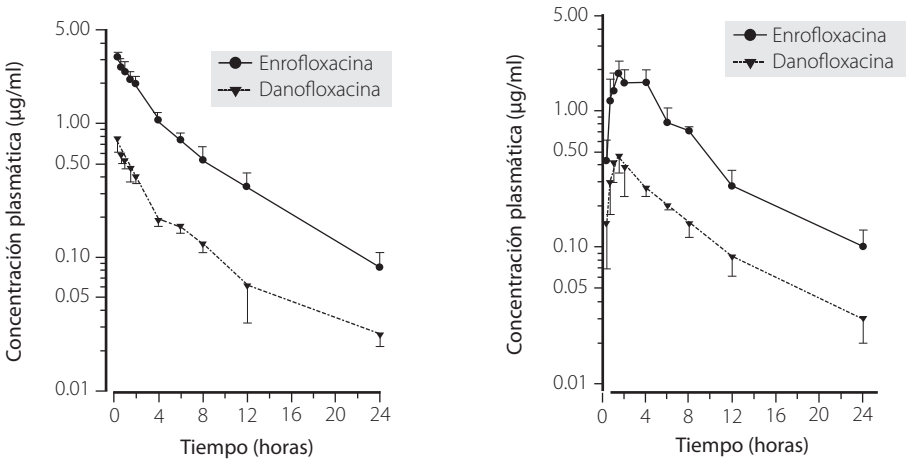



**Figura 3.24** Curvas de concentraciones séricas de danofloxacina (5 mg/kg) y enrofloxacina (10 mg/kg) por vía endovenosa y oral en pollos.

dosis de 10 mg/kg es superior a la danofloxacina en dosis de 5 mg/kg, ya que los valores plasmáticos logrados por la enrofloxacina dosificada de manera continua en el agua de bebida es cuatro veces superior (0.52 µg/ml *versus* 0.12 µg/ml). En estas mismas evaluaciones se ha llegado a encontrar que las CMI 90 para *Escherichia coli* son inferiores para la danofloxacina (0.015 µg/ml), en comparación con los de la enrofloxacina (0.030 µg/ml). Asimismo se ha encontrado que la danofloxacina (5 mg/kg) tiene una vida media de 6.98 h, $C_{máx}$ de 1.85 µg/ml y $T_{máx}$ de 0.50 h; siendo también la concentración pulmonar más alta que la sérica y la eliminación pulmonar más lenta que la plasmática. Los residuos se acumulan sobre todo en el hígado, encontrándose que la danofloxacina y su principal metabolito, *N*-desmetilo, se eliminan por heces hasta en un 85% (la primera) y un 16% (el segundo).

**Cuadro 3.27 Valores farmacocinéticos para enrofloxacina y danofloxacina en aves**

| Parámetro farmacocinético | Unidad | Danofloxacina | | Enrofloxacina | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | IV | Oral | IV | Oral |
| $C_{máx}$ | µg/ml | - | 0.47 | - | 1.88 |
| $T_{máx}$ | H | - | 1.5 | - | 1.5 |
| $\lambda_z$ | h-1 | 0.103 | 0.105 | 0.125 | 0.1195.81 |
| $T_{1/2}$ | h | 6.73 | 6.62 | 5.56 | - |
| $Cl_B$ | ml/min × kg | 23.5 | - | 10.3 | - |
| $V_z$ | l/kg | 13.7 | - | 5 | - |
| $Vd_{ss}$ | l/kg | 10.2 | - | 3.9 | - |
| $AUC_{0-}$ | µg × h/ml | 3.55 | 3.53 | 16.17 | 14.42 |
| MRT | h | 7.25 | 8.69 | 6.38 | 7.58 |
| MAT | h | - | 1.44 | - | 1.2 |
| Biodisponibilidad | % | - | 99.2 | - | 89.2 |

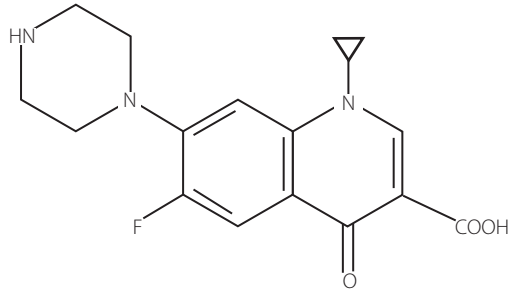
### *Residuos*

Al administrarla en agua de bebida en dosis de 5 mg/kg por tres días, los residuos en músculo disminuyen de 36-90 µg/kg a las seis horas de terminado el tratamiento y a 25 µg/kg a las 18 horas. En todos los tiempos de muestreo las concentraciones de su metabolito *N*-demetilo se encuentran por debajo de los 25 µg/kg.

La danofloxacina tiene un nivel de no efecto (*No Effect Level* NOEL) de 2.4 mg/kg y su metabolito desmetil de 0.25 mg/kg. No produce efectos teratogénicos. Con base en todo lo anterior, y dado un factor de seguridad de 100, se ha establecido un ADI de 0.024 mg/kg, su ADI toxicológico es de 1 440 µg/kg con siete días de retiro (**cuadro 3.28**).

### *Ciprofloxacina*

Es conocido que la ciprofloxacina es el metabolito activo de la enrofloxacina, sin embargo se considera que *in vitro* la ciprofloxacina es microbiológicamente más activa que la enrofloxacina, aunque *in vivo* esto no se ha visto. En medicina humana se considera superior a la norfloxacina, ofloxacina y enoxacina.




Fórmula estructural de la ciprofloxacina

**Cuadro 3.28 Promedio de residuos de danofloxacina (µg/kg) y MRL en diversos tejidos en aves dosificadas oralmente vía agua de bebida a razón de 5 mg/kg/5 días consecutivos**

| | Promedio de residuos de danofloxacina (µg/kg) | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tiempo (horas)** | **Músculo** | **Hígado** | **Riñón** | **Piel grasa** |
| 6 | 108 | 653 | 466 | 55 |
| 12 | 36 | 301 | 145 | 52 |
| 24 | 12 | 116 | 56 | 32 |
| 48 | 3 | 55 | 20 | 10 |
| $T_{1/2}$ (horas) | 9 | 13 | 11 | 18 |
| MRL | 200 mg/kg | 400 mg/kg | 400 mg/kg | 400 mg/kg |

### *Farmacocinética*

Su F por vía oral es cercana al 70%, tiene una $T_{máx}$ de una y dos horas y una $t_{1/2\,\beta}$ de 3.5 a 4.5 h, en dosis de 5 mg/kg; por vía oral produce concentraciones sanguíneas arriba de las CMI de la mayoría de las bacterias sensibles en avicultura, hasta por 24 horas. Al compararla con la enrofloxacina (**figura 3.25**, **cuadro 3.29**) se ha encontrado que ambas presentan un $Vd_{ss}$ grande. La depuración de enrofloxacina es cinco veces menor que el de la ciprofloxacina por lo que el AUC de la enrofloxacina es superior al de la ciprofloxacina. Zhangliu Chen *et al.* (1994) mencionan que la ciprofloxacina en dosis de 3 mg/kg tiene una actividad similar a la tiamulina en dosis de 20 mg/kg frente a *Mycoplasma gallisepticum* y superior a la norfloxacina frente al mismo patógeno. Los principales metabolitos de la ciprofloxacina son oxociprofloxacina y desetilen ciprofloxacina, los cuales presentan una actividad antibacteriana casi nula. Al comparar la cinética de la enrofloxacina y la ciprofloxacina por vía intravenosa en pollos, la vida media es de 6.99 y 3.11 h, y el MTR de 10.24 y 4.44 h para enrofloxacina y ciprofloxacina, según corresponde. La distribución de ciprofloxacina ($Vd_{ss}$) es mayor 4.0 l/kg que para la enrofloxacina 1.98l/kg.

### *Indicaciones y dosis*

Para algunos autores la ciprofloxacina se presenta como una alternativa al uso de la enrofloxacina. La dosis debe ser mayor, sin embargo en la mayoría de los países es un recurso prohibido por las implicaciones que el surgimiento de cepas resistentes a este antibacteriano trae en la terapéutica humana, así como por las teorías de transmisión de patógenos multirresistentes como *Escherichia coli*, *Campylobacter* sp y *Salmonella* sp de las aves a los humanos.

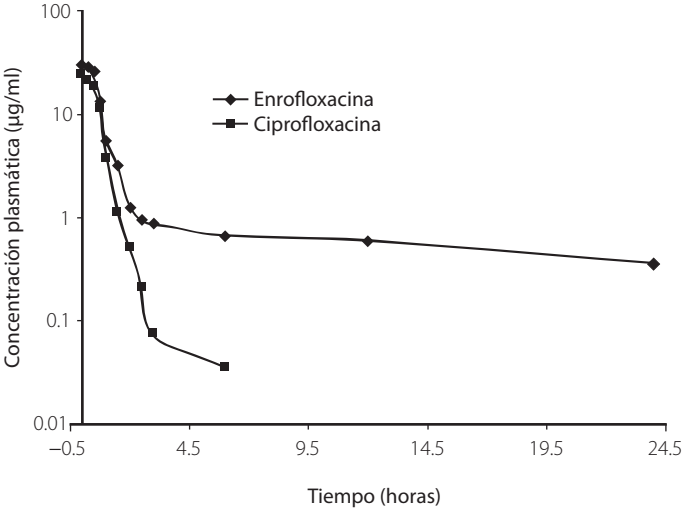



**Figura 3.25** Curvas de concentraciones séricas de ciprofloxacina y enrofloxacina (ambas a 5 mg/kg) por vía oral en pollos.

**Cuadro 3.29 Variables farmacocinéticas para enrofloxacina y ciprofloxacina en aves**

| Parámetro farmacocinético | Unidad | Enrofloxacina (media ± desv.est.) | Ciprofloxacina (media ± desv.est.) |
|---|---|---|---|
| $\lambda_z$ | l/h | 0.1 ± 0 | 0.23 ± 0.02*** |
| $T_{1/2}$ | h | 6.99 ± 0.48 | 3.11 ± 0.25*** |
| AUC | µg/ml × h | 26.76 ± 2.55 | 5.67 ± 0.52*** |
| AUMC | µg/ml × h | 280.1 ± 41.9 | 24.66 ± 2.83*** |
| MRT | h | 10.24 ± 0.73 | 4.44 ± 0.46*** |
| Cl | ml/min/kg | 3.3 ± 0.35 | 15.45 ± 1.63*** |
| $Vd_\beta$ | l/kg | 1.94 ± 0.14 | 4.22 ± 0.58** |
| $Vd_{ss}$ | l/kg | 1.98 ± 0.18 | 4.04 ± 0.69* |

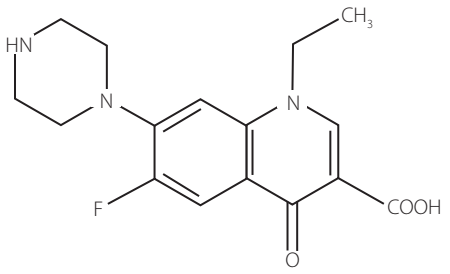
*P<0.05, **P>0.01, ***P>0.0001

### *Residuos*

Al tener una vida media menor que la enrofloxacina y mejor depuración, los días de retiro son inferiores al de la enrofloxacina. El tiempo de retiro para huevo, cuando la ciprofloxacina se administra a gallinas con dosis de 5 mg/kg es de cinco días.

## ❑ Norfloxacina

La norfloxacina es una quinolona de uso común en varios países de Europa y Latinoamérica.




Fórmula estructural de la norfloxacina

### *Farmacocinética*

Estudios realizados en aves demuestran que la norfloxacina se absorbe de modo aceptable (70%); la vida media de la norfloxacina por vía oral a la dosis de 8 mg/kg es de 12 h y la F del 57%, siguiendo un metabolismo de primer paso. Su cinética varía un poco entre pollos, pavos y gansos, y cuando se administra por vía oral en dosis de 10 mg/kg, presenta una $T_{1/2}$ de 9, 10.6 y 11 h, con una MRT de 8.8, 6.6 y 9.9 h para pollos, pavos y gansos, respectivamente. Se elimina por vía biliar y renal;

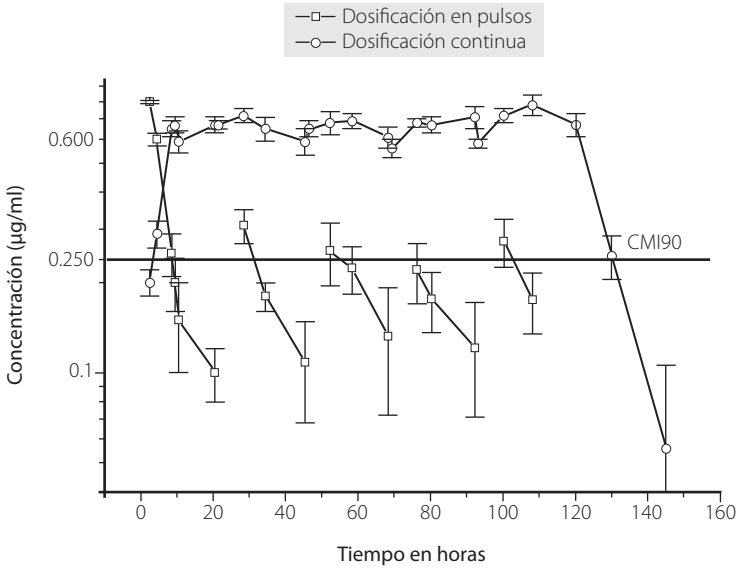



**Figura 3.26** Gráfica semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas de norfloxacina (10 mg/kg) dosificada en forma continua y en pulsos en aves.

esta última se produce tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. El compuesto original constituye más de 70% del total excretado. Su unión a proteínas plasmáticas es del 15%. La relación $Cp_{máx}$/CMI y la vida media de eliminación (más larga) en gansos y pollos, permite sugerir una dosis de 10 mg/kg, una vez al día. En pavos se sugieren dosis mayores, ya que las CMI90 para los principales patógenos importantes sólo se mantienen por seis a ocho horas. Cuando se administra norfloxacina VO en dosis de 15 mg/kg en pollos y pavos en forma de pulsos y continua (**figuras 3.26** y **3.27**, **cuadro 3.30**), se observa que la dosis permanente logra estar por arriba de la CMI90 para la mayoría de las bacterias gramnegativas comunes en avicultura (12 h en pollos y 18 h en pavos); la etapa estable se alcanza a las 36 horas, en promedio con 776.67 ± 33.23 mg/ml en pollos y 682.50 ± 28.55 ng/ml en pavos. Con las dosis pulsátiles se logra estar por arriba de la CMI90 a las dos horas y las concentraciones se mantienen por más de ocho horas en pollos y seis en pavos, logrando una fase estable de la mitad de lo alcanzado con dosificación continua, siendo los valores de 365.32 ± 39.31 ng/ml en pollos y de 306.03 ± 32.26 ng/ml en pavos.

### *Indicaciones y dosis*

La dosis terapéutica sugerida es de 10 mg/kg en pollos; sin embargo, el nicotinato de norfloxacina requiere de dosis mayores. Estudios clínicos mencionan que una dosis de 8 a 10 mg/kg cada 24 horas logra concentraciones terapéuticas adecuadas. Información obtenida a partir de las dosis-pulsos sugiere una correspondencia con una dosis bolo; no obstante, la dosificación continua logra mejores concentraciones séricas, lo cual no implica que la primera no logre niveles terapéuticos adecuados.

**Cuadro 3.30 Variables farmacocinéticas para norfloxacina en pollos y pavos**

| Tratamiento con norfloxacina a dosis pulsátiles de 15 mg/kg | | | Tratamiento continuo con 100 mg/L de norfloxacina | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tiempo de muestreo y parámetros | Concentración de norfloxacina en plasma (µg/ml) | | Tiempo de muestreo y parámetros | Concentración de norfloxacina en plasma (µg/ml) | |
| | Pollos | Pavos | | Pollos | Pavos |
| 2 h | 949.8 ± 52.81 | 810.8 ± 40.99 | 12 h | 245.8 ± 18.55 | 180.8 ± 17.44 |
| 4 h | 538 ± 75 | 448.3 ± 62.5 | 24 h | 405 ± 35.07 | 328.3 ± 31.89 |
| 6 h | 306 ± 42.46 | 255 ± 35.88 | 36 h | 773.3 ± 45.02 | 700 ± 40.49 |
| 8 h | 227.6 ± 26.03 | 189.7 ± 21.69 | | | |
| 12 h | 164.4 ± 17.14 | 137 ± 14.28 | 48 h | 738.3 ± 83.29 | 745 ± 37.82 |
| 22 h(22 h) | 121.1 ± 14.68 | 101 ± 12.23 | 60 h | 800 ± 65.12 | 703.3 ± 52.41 |
| 30 h(6 h) | 379 ± 31.49 | 315.8 ± 26.24 | | | |
| 36 h(12 h) | 191 ± 17.89 | 159.2 ± 14.91 | 72 h | 770 ± 37.42 | 681.7 ± 23.17 |
| 46 h(22 h) | 126.2 ± 15.95 | 105.2 ± 13.29 | | | |
| 52 h(6 h) | 403.2 ± 26.21 | 336 ± 21.84 | | | |
| 58 h(12 h) | 252.4 ± 28.81 | 210.3 ± 24.01 | 84 h | 771.7 ± 30.61 | 668.3 ± 42.15 |
| 68 h(22 h) | 141.4 ± 10.77 | 117.8 ± 8.98 | | | |
| 76 h(6 h) | 379.8 ± 40.81 | 316.5 ± 34 | | | |
| | | | 96 h | 804 ± 39.37 | 691.7 ± 49.97 |
| 82 h (12 h) | 162.2 ± 16.43 | 135.2 ± 13.69 | | | |
| 92 h (22 h) | 122.6 ± 14.08 | 102.2 ± 11.74 | 108 h | 791.7 ± 26.39 | 646.7 ± 42.27 |
| 100 h (6 h) | 329.2 ± 36.57 | 274.3 ± 30.47 | | | |
| 100 h (6 h) | 167.6 ± 19.57 | 139.7 ± 16.31 | 120 h | 763.3 ± 33.27 | 623.3 ± 29.44 |
| 106 h (12 h) | 359.4 ± 49.59 | 299.5 ± 41.32 | | | |
| Promedio de 6 h | 187.5 ± 39.5 | 156.3 ± 32.92 | 132 h | 300.8 ± 18 | 237.5 ± 15.41 |
| Promedio de 12 h | 127.9 ± 15.42 | 106.5 ± 12.85 | 144 h | 117.5 ± 15.08 | 80 ± 10.49 |
| $Cp_{promedio}$(ng/ml) | 365.3 ± 39.31 | 306 ± 32.26 | | | |
| $C_{máx}$(ng/ml) | 949.83 ± 52.81 | 810.83 ± 40.99 | | | |
| $T_{máx}$(h) | 1.98 ± 0.1 | 1.96 ± 0.11 | $Cpss_{máx}$ (ng/ml) | 835 ± 28.81 | 750 ± 37.42 |
| $T_{1/2}$(h) | 16.5 ± 1.69 | 16.52 ± 1.7 | $Cpss_{mín}$ (ng/ml) | 715 ± 54.68 | 616.7 ± 32.04 |
| AUC0- | 5944 ± 529. 27 | 4987.9 ± 445.04 | | | |
| | | | | | |
| (ng/ml*h) | 8767.7 ± 943.52 | 7344.7 ± 774.24 | $Cpss_{promedio}$ (ng/ml) | 776.7 ± 33.23 | 682.5 ± 28.55 |
| | | | | | |
| Promedio de consumo de norfloxacina diario | 15 mg/kg | 15 mg/kg | | | |

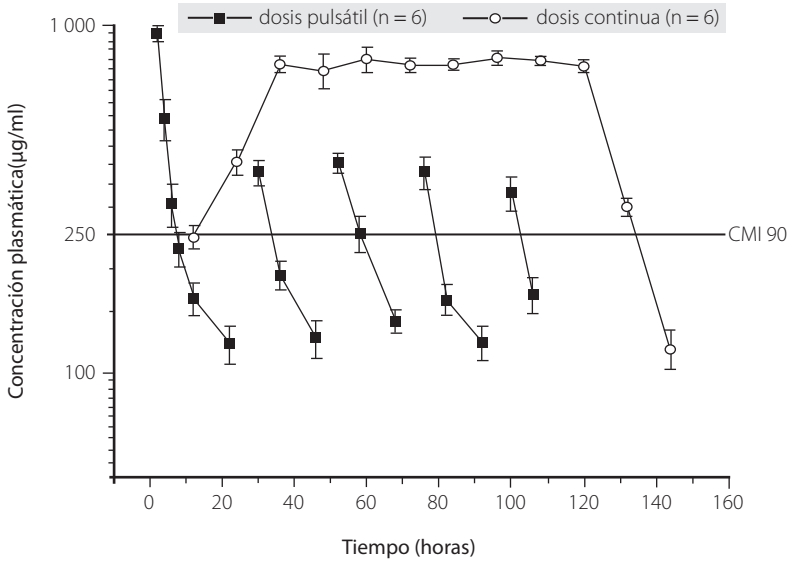
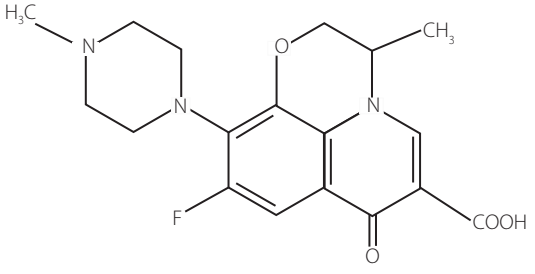



**Figura 3.27** Gráfica semilogarítmica de las concentraciones plasmáticas de norfloxacina (20 mg/kg) dosificada en forma continua y en pulsos en pavos.

Los autores recomiendan dosis de 15 a 20 mg/kg de norfloxacina en el agua de bebida y dado que tiende a concentrarse en TGI, su eficacia es notable a este nivel.

## ❑ Ofloxacina

Poco estudiada en aves, se sabe que la ofloxacina en dosis de 10 mg/kg presenta una absorción casi completa (>75 %), una amplia distribución y una lenta eliminación, con una $T_{1/2}$ VO, en promedio, de seis horas e IV de 4.9 horas. La ofloxacina ha sido valorada clínicamente en aves contra *Mycoplasma gallisepticum* a dosis de 10 mg/kg, presentando una respuesta superior a la obtenida con norfloxacina, flumequina y tilosina. Su actividad frente a *Haemophilus paragallinarum* es bastante eficaz; al evaluarla en pollos sanos y enfermos frente a enrofloxacina, se encontró que su F oral es

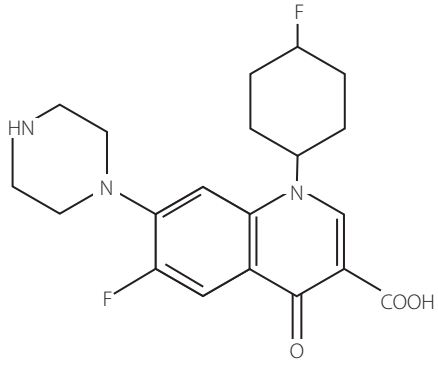



Fórmula estructural de la ofloxacina

mejor que la enrofloxacina ya que presenta una eliminación lenta, donde los demás parámetros farmacocinéticos no varían entre animales sanos y enfermos.

## ❑ Sarafloxacina

Pertenece al grupo de antibacterianos de elección cuando se presenta una infección por bacterias gramnegativas aerobias y anaerobias facultativas. La sarafloxacina ha sido aprobada en Estados Unidos para uso en pollos y pavos, en dosis de 20 y 50 ppm, vía oral en agua de bebida; se absorbe bien en el TGI y posee la ventaja de tener un tiempo de retiro muy corto (un día). En infecciones causadas por *Escherichia coli*, la enrofloxacina y la danofloxacina mostraron una mayor eficacia. Los niveles en pulmones superan el CMI90 calculado para *Escherichia coli*. Este fármaco ha sido aprobado para aplicación subcutánea en pollitos de un día de edad en dosis de 0.1-0.25 mg/pollito/día en un volumen no mayor a 0.2 ml (**cuadro 3.31**).




Fórmula estructural de la sarafloxacina

### *Espectro*

En evaluaciones de sensibilidad de diversos patógenos de importancia clínica en la industria avícola (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* sp, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*), la mayoría de ellos resultaron ser sensibles a sarafloxacina.

### *Indicaciones y dosis*

En aves infectadas a nivel experimental con *Escherichia coli* y dosificadas a razón de 20 mg/L, equivalente a 5 mg/kg/día durante tres días, se ha visto una reducción de la mortalidad de 75 a 27%; resultados similares fueron registrados con diversas aplicaciones de sarafloxacina en pollitos de un día a una semana de nacidos, los cuales fueron infectados para experimentación con *Escherichia coli* (0.025 a 0.4 mg/pollo).

**Cuadro 3.31 Evaluaciones de porcentajes de mortalidad de pollitos tratados con sarafloxacina a diversas dosis**

| | Mortalidad | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Sarafloxacina** | **Total** | | ***E. coli* (+)** | |
| mg | | | | |
| 0* | 1/60 | (1.7%) | 1/1 | (100%) |
| 0 | 30/60 | (50%) | 7/30 | (90%) |
| 0.25 | 17/60 | (28.3%) | 17/17 | (100%) |
| 0.05 | 8/60 | (13.3%) | 8/8 | (100%) |
| 0.1 | 4/60 | (6.7%) | 4/4 | (100%) |
| 0.2 | 6/60 | (10%) | 5/6 | (83%) |
| 0.3* | 1/60 | (1.7%) | 1/1 | (100%) |
| 0.4 | 10/60 | (50%) | 1/1 | (100%) |
| Totales | 68/480 | (14.2%) | 64/68 | (94%) |

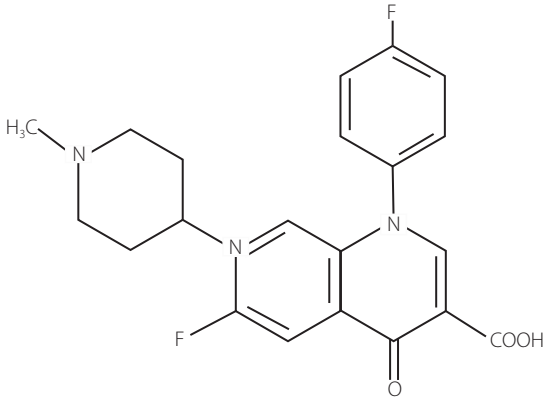
* Sin infectar.

*Residuos*

Su nivel de seguridad para fetotoxicidad y teratogenicidad se ha establecido en 15 mg/kg/día. (Ver **cuadro 3.32**).

## ❑ Difloxacina

La difloxacina es una de las últimas quinolonas aprobadas en Europa para medicina aviar, presenta un espectro de acción tanto para bacterias grampositivas como contra gramnegativas y micoplasmas.




Fórmula estructural de la difloxacina

**Cuadro 3.32 Residuos permitidos para sarafloxacina en tejido de pollo (ppm) según la FDA**

| Tejido (ppm) | Concentración calculada como segura |
|---|---|
| Músculo | 1.75 |
| Grasa y piel | 10.50 |
| Hígado | 5.25 |

*Farmacocinética*

Dentro de sus propiedades farmacocinéticas se puede mencionar que posee una vida media larga y una F del 102%. Su absorción en aves por vía oral es buena y la $C_{máx}$ se obtienen entre una y dos horas después de la administración; no obstante, los niveles plasmáticos en pavos son tres y cuatro veces inferiores a los logrados en pollos, indicando una menor F en pavos (56%) y un mayor volumen de distribución, comparada con la F observada en pollos (92%). Parte de la difloxacina se transforma a sarafloxacina la cual se hace presente como metabolito en orina y heces.

*Indicaciones y dosis*

La dosis aprobada para pollos es de 10 mg/kg/día/cinco días, con lo que se logra una vida media de 4.1 h, $T_{máx}$ de 1.4, $C_{máx}$ de 0.47-1.85 µg/ml, Vd de 3.06, unión a proteínas plasmáticas de 20 a 29%, $C_{máx}$ pulmonar de 0.3 µg/g y una F de 87 a 100%. Se ha visto que las dosificaciones pulsátiles de 10 mg/kg vía agua de bebida se absorben mejor que la dosificación continua, alcanzando concentraciones séricas superiores de dos y cuatro veces. En estudios clínicos frente a *Mycoplasma gallisepticum* se ha encontrado que con 7.5 mg/kg presenta un buen efecto terapéutico y que 10 mg/kg son tan efectivos como los 10 mg/kg de enrofloxacina. Todo indica que esta quinolona tiene buenas perspectivas en medicina aviar. En el **cuadro 3.33** se mencionan los MRL permitidos por la EMEA.

## ❑ Marbofloxacina

Es una quinolona de cuarta generación y, al igual que la enrofloxacina, ha sido desarrollada para uso exclusivo en medicina veterinaria.

**Cuadro 3.33 Residuos permitidos para difloxacina en tejido de pollo según la EMEA**

| Tejido | MRL (mg/kg) |
|---|---|
| Músculo | 300 |
| Piel + grasa | 400 |
| Hígado | 1 900 |
| Riñón | 600 |
| Huevo | Prohibido |

### *Farmacocinética*

Se diferencia de la enrofloxacina por un anillo oxadiazina, el cual le confiere ciertas ventajas farmacocinéticas, como una vida media mayor y una mayor F en aplicaciones IM y VO.

### *Espectro*

Presenta buena actividad bactericida contra bacterias gramnegativas, algunas grampositivas y *Mycoplasm* sp; ha mostrado efecto posantibiótico de dos a ocho horas contra *S. intermedius* y *Bordetella* sp. Mantiene su actividad antibacteriana en orina hasta por cinco días.

### *Indicaciones y dosis*

En pollo de engorda se utiliza en dosis de 2 mg/kg y en avestruces de 5 mg/kg (IV, VO), con lo que logra una $T_{1/2\beta}$ de 8.55-8.69 y 4.36-5.26 según corresponda, alcanzando un $Cp_{máx}$ de 1.05 µg/ml y una F de 56.82% (**figura 3.28** y **cuadro 3.34**); las mayores concentraciones tanto de la marbofloxacina como de su principal metabolito (*N*-desmetil-marbofloxacina) se encuentran en riñones, hígado, músculo y piel. Se han detectado concentraciones de mabofloxacina y su metabolito sólo en hígado (27.6 µg/kg y 98 µg/kg respectivamente) y en riñones (39.7 µg/kg y 69.1 µg/kg según corresponde) después de 72 horas.

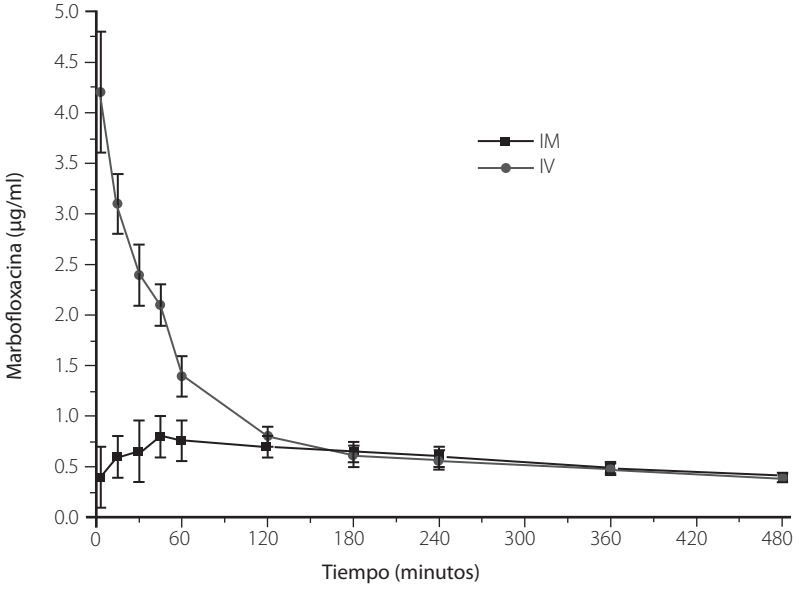


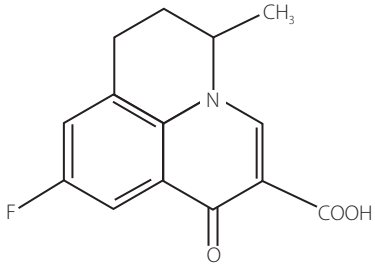

**Figura 3.28** Curva farmacocinética de la marbofloxacina en avestruces a dosis de 5 mg/kg IV y VO.

**Cuadro 3.34 Valores farmacocinéticos para marbofloxacina en avestruces a dosis de 5 mg/kg**

| Marbofloxacina | Administración IV | Administración IM |
|---|---|---|
| $K_{el}$ (L/h) | 0.49 + 0.11 | 0.36 + 0.071 |
| $t_{1/2}$ (h) | 1.47 + 0.31 | 1.96 + 0.35 |
| $V_{ss}$ (L/kg) | 3.22 + 0.98 | - |
| Cl (L/kg/h) | 2.19 + 0.27 | - |
| AUC∞(µg/h/ml) | 2.32 + 0.3 | 2.25 + 0.7 |
| MRT∞ (h) | 1.46 + 0.31 | 2.11 + 0.29 |
| MAT (h) | - | 0.66 + 0.22 |
| $T_{máx}$ (h) | - | 0.61 + 0.36 |
| $C_{máx}$ (µg/ml) | - | 1.13 + 0.29 |
| F (%) | - | 95.03 + 16.89 |

## ❑ Flumequina

Perteneciente a la quinolona, la flumequina es de segunda generación y se utiliza por lo común en la mayoría de las especies domésticas y de producción en tratamientos contra bacterias gramnegativas. Su principal metabolito es la 4-hidroxi-flumequina y no posee actividad antibacteriana de valor terapéutico.




Fórmula estructural de la flumequina

### *Indicaciones y dosis*

La dosis terapéutica recomendada va de 6 a 18 mg/kg/día/bid/tres y cinco días.

### *Interacciones*

La administración simultánea de flumequina con trimetoprim, sulfonamidas, furazolidona puede acelerar la excreción de la flumequina, en tanto que combinada con sulfato de colistina disminuye la F de la flumequina de administración oral.

**Cuadro 3.35 Concentraciones de flumequina en diversos tejidos de aves dosificadas a razón de 12 mg/kg por 5 días consecutivos**

| Tiempo postdosificación | Concentración tisular de flumequina (µg/g) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Riñón | Hígado | Músculo | Piel / grasa |
| 6 | 3.55-1.84 | 3.00-1.94 | 1.81-1.23 | 1.10-0.48 |
| 24 | 2.91-1.60 | 2.63-1.64 | 1.68-1.15 | 0.98-0.39 |
| 36 | 0.33-0.12 | 0.22-0.12 | 0.19-0.11 | 0.12-<LOQ |
| 48 | 0.16-<LOD | 0.19-<LOQ | 0.17-0.04 | 0.12-<LOQ |
| 72 | <LOQ-<LOD | <LOQ-<LOD | 0.05-0.02 | <LOQ |
| 96 | <LOD | <LOD | <LOQ-<LOD | <LOQ-<LOD |

LOQ = 0.1 mg/kg en hígado y riñón, 0.05 mg/kg en piel/grasa y 0.025 mg/kg en musculo;
LOD = 0.010 mg/kg para musculo, 0.030 mg/kg para hígado y riñón y 0.015 mg/kg para grasa

*Residuos*

Al administrarse en dosis de 12 mg/kg/día durante cinco días (**cuadro 3.35**), las concentraciones tisulares disminuyen con agilidad; a las seis horas de terminado el tratamiento las concentraciones se encuentran en 1.5 mg/kg en músculo, 0.72 mg/kg en piel/grasa, 2.45 mg/kg en hígado y 2.5 mg/kg en riñones, y los niveles para su metabolito al mismo tiempo son de 0.17 mg/kg en músculo, 0.10 mg/kg en piel/grasa, 1.10 mg/kg en hígado y 1.90 mg/kg en riñones. Después de 72 horas no se encuentran niveles detectables de flumequina ni de su metabolito 7-hidroxi.

Se ha establecido un ADI de 0.025 mg/kg o 1.5 mg/persona y el nivel de seguridad en la especie más sensible es de 100 mg/kg, el NOEL para hepatotoxicidad es de 25 mg/kg/día. Se manejan tiempos de retiro en carne de 72 horas. En el **cuadro 3.36** se muestran los MRL permitidos para flumequina. Su $DL_{50}$ se ha establecido en 1g/kg, no produce efectos genotóxicos, carcinogénicos ni actúa sobre la topoisomerasa de los mamíferos, sin embargo se ha visto que incrementa la incidencia de tumores hepatocelulares en ratones CD-1.

## ❑ Acido oxolínico

El ácido oxolínico es utilizado con frecuencia en la industria avícola para tratamientos de infecciones respiratorias y digestivas, en donde se encuentren implicadas con claridad bacterias gramnegativas.

**Cuadro 3.36 MRL para flumequina en pollo según la EMEA**

| Especie | Tejido | MRL | Observaciones |
|---|---|---|---|
| Pollo | Músculo | 400 µg/kg | No usar en gallinas de postura de huevo para consumo humano |
| | Piel y grasa | 250 µg/kg | |
| | Hígado | 800 µg/kg | |
| | Riñón | 1 000 µg/kg | |

**Cuadro 3.37 Concentraciones del ácido oxolínico en plasma, albúmina, yema y huevo dosificado por vía oral en agua de bebida a dosis de 12 mg/kg y en alimento de 13 mg/kg/5 días**

| | Concentración (ng/g) | | |
|---|---|---|---|
| | Albúmina | Yema | Huevo entero |
| Tiempo (días) | Media + DE | Media + DE | Media + DE |
| 1 | 2 268 + 716 | 121 + 65 | 1 682 + 553 |
| 2 | 2 790 + 877 | 210 + 66 | 2 091 + 686 |
| 3 | 1 268 + 191 | 166 + 63 | 959 + 156 |
| 4 | 912 + 230 | 128 + 50 | 696 + 189 |
| 5 | 1 217 + 285 | 168 + 65 | 929 + 235 |
| **Después del tratamiento** | | | |
| 1 | 660 + 365 | 140 + 44 | 516 + 278 |
| 2 | 102 + 47 | 83 + 31 | 97 + 41 |
| 3 | 48 + 18 | 55 + 21 | 50 + 16 |
| 4 | 35 + 9 | 34 + 13 | 35 + 8 |
| 5 | 24 + 4 | 22 + 11 | 23 + 5 |
| 6 | 15 + 3 | 11 + 7 | 23 + 5 |
| 7 | 11 + 1 | < 5 | 8 + 1 |
| 8 | 9 + 1 | < 5 | 8 + 1 |
| 9 | 6 + 1 | < 5 | < 5 |
| 10 | < 5 | < 5 | < 5 |

*Farmacocinética*

En el **cuadro 3.37** y en las **figuras 3.29** y **3.30** se observan los valores farmacocinéticos, mientras en el **cuadro 3.38** se representan los residuos obtenidos en gallina de postura, luego de una aplicación por vía oral en agua de bebida en dosis de 12 mg/kg y en alimento de 13 mg/kg por cinco días en plasma, albúmina, yema y huevo entero. La F por vía oral es de 36%, la cual se debe en parte a la baja solubilidad en agua que el ácido oxolínico presenta.

*Residuos*

Las concentraciones en el huevo representan en promedio el 19% de la dosis y se requiere más o menos de siete a nueve días para que las concentraciones disminuyan a 5 ng/g; sin embargo no se ha establecido el ADI para el ácido oxolínico debido a que se encuentra prohibido su uso en aves de postura; en el **cuadro 3.39** se mencionan los MRL para el ácido oxolínico recomendados por la EMEA.

## ❒ Ácido nalidíxico

El ácido nalidíxico es un agente bactericida perteneciente a la primera generación de las quinolonas.

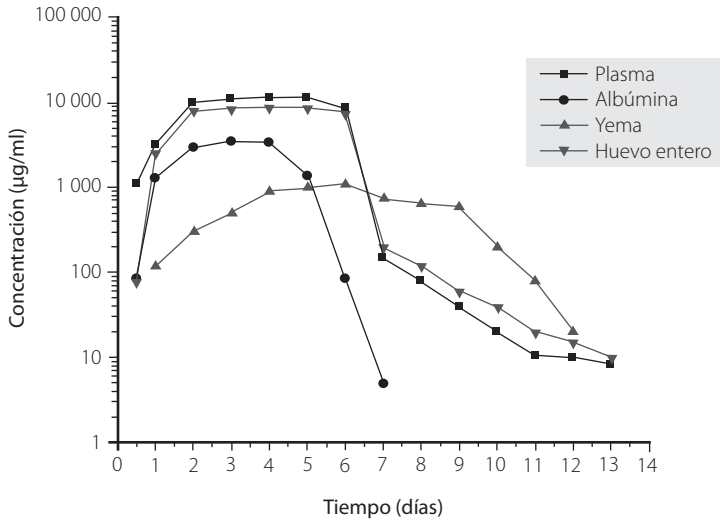



**Figura 3.29** Concentraciones en plasma, albúmina, yema y huevo entero de ácido oxolínico dosificado por vía oral en agua de bebida a dosis de 12 mg/kg y en alimentos de 13 mg/kg/5 días.

### *Espectro*

Su distribución tisular y plasmática es muy baja, se concentra en orina por lo que sólo se utiliza en el tratamiento de las infecciones urinarias producidas por microorganismos gramnegativos susceptibles; entre las bacterias que suelen ser sensibles se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Salmonella* sp y *Shigella* sp, *Pseudomonas* sp y *Serratia marcenses*, las que pierden su eficacia con do-

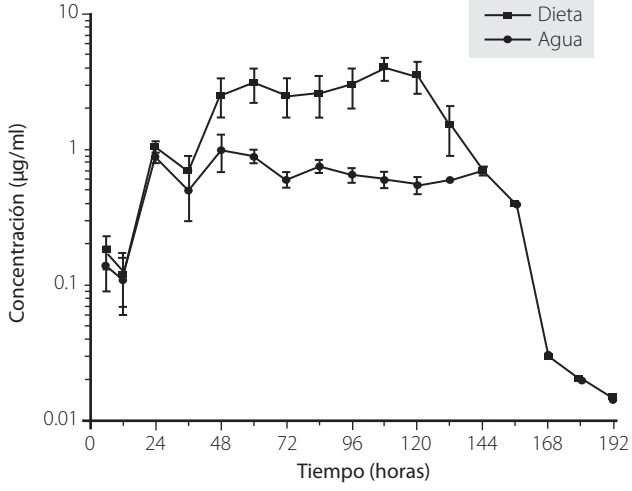



**Figura 3.30** Concentraciones plasmáticas de ácido oxolínico por vía oral en agua de bebida a dosis de 12 mg/kg y en alimento de 13 mg/kg.

**Cuadro 3.38 Residuos de ácido oxolínico en albúmina, yema y huevo dosificado por vía oral en agua de bebida a dosis de 12 mg/kg y en alimento de 13 mg/kg/5 días**

| Tratamiento por vía oral | $C_{máx}$ | | | | Excreción del fármaco (%) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Plasma (ng/ml) | Albúmina | Yema (ng/ml) | Huevo completo (ng/ml) | Albúmina | Yema | Huevo entero |
| Agua | 1 415 | 2 790 | 210 | 2 091 | 0.16 | 0.01 | 0.28 |
| | (340) | (877) | (66) | (686) | (0.08) | (0.005) | (0.09) |
| Alimento | 4 510 | 12 148 | 1 213 | 8 532 | 1.43 | 0.07 | 1.49 |
| | (300) | (871) | (319) | (652) | (0.14) | (0.02) | (0.26) |

sis altas. El ácido oxolínico desencadena un efecto "SOS response" (síntesis de proteínas tóxicas al estimular la translocación del ácido ribonuclieico [RNA]) en la bacteria, genera resistencias rápidas y se le denomina la "paradoja antibiótica" ya que al aumentar la dosis se reduce su efecto antibacteriano.

### *Farmacocinética*

La $Cp_{máx}$ se logra en 2 h. Presenta un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (75 a 95%). Se metaboliza por oxidación, transformándose en ácido 7-hidroxinalidíxico, se conjuga con ácido glucurónico, el cual representa un 33% de lo que se elimina en orina; en forma activa se elimina un promedio de 80%.

### *Indicaciones y dosis*

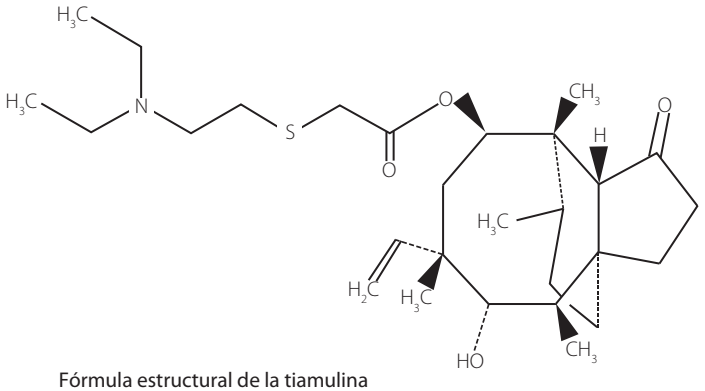
Se utiliza en dosis de 10-15 mg/kg/5 días VO. La presencia de iones di o trivalentes reducen su absorción oral, disminuyendo así su eficacia. El ácido nalidíxico puede desplazar a los anticoagulantes orales de sus puntos de fijación a las proteínas del plasma, incrementando las posibilidades de sangrado o hemorragias.

## TIAMULINA

Es un derivado diterpeno semisintético de la pleuromutilina. Se encuentra disponible en comercios, como fumarato hidrogenado, tiene una presentación física en polvo cristalino blanco-amarillento, con un olor característico y es soluble en agua. Si se mantiene en un lugar adecuado sin humedad puede permanecer estable hasta por cinco años.

### *Farmacodinamia*

Se sabe que la tiamulina es bacteriostática y que se une a la subunidad 50S para inhibir la síntesis proteica, pero con dosis altas puede ser bactericida (CMI × 16).



Fórmula estructural de la tiamulina

### *Espectro*

Actúa contra bacterias grampositivas incluyendo gran parte de los estafilococos y estreptococos (con excepción de los del grupo D). Tiene buena actividad frente a micoplasmas y espiroquetas *Ornithobacterium rhinotracheale* y *Brachyspira pilosicoli*. Presente baja actividad contra gramnegativos, con excepción de *Haemophillus* sp y *Escherichia coli*. Se le usa sobre todo para el control de la micoplasmosis aviar.

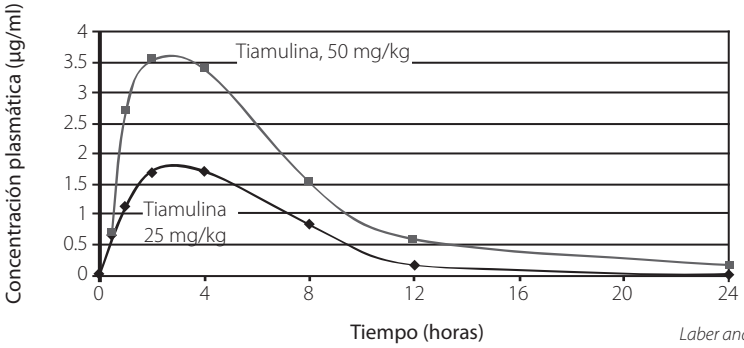
Se ha descrito a la tiamulina como uno de los fármacos más potentes contra *Mycoplasma* sp, con CMI 90% de 0.025 a 0.25 µg/ml y para los mismos micoplasmas las cifras para otros micoplasmicidas fueron: tilmicosina 0.025-0.05 mg/ml; enrofloxacina y danofloxacina 0.05 a 1.0 µg/ml; flumequina 1 a 50 µg/ml; tilosina y oxitetraciclina 0.25 a > 100 µg/ml y 0.25 a 100 µg/ml, respectivamente (Hannan *et al*., 1997). En el **cuadro 3.40** se presentan otros valores de CMI para varios micoplasmas.

### *Farmacocinética*

La tiamulina muestra una buena absorción oral en aves (Laber y Schutze, 1977), al administrarse como antibiótico, bajo la forma de premezcla, ofrece biodisponibilidad aceptable, aunque un poco inferior a cuando se le administra en agua de bebida. En la **figura 3.31** se presentan las gráficas que corresponden a las concentraciones que logra la tiamulina dosificada a razón de 25 y 50 mg/kg. Se logran valores de $Cp_{máx}$ de 1.9 a 3.7 µg/ml y AUC de 14.25 a 32.5 µg/h/ml (para las dosis baja y alta,

**Cuadro 3.39 Límite máximo de residuos permitidos (LMR) de ácido oxolínico según la EMEA**

| Fármaco | Especie | LMR | Tejidos |
|---|---|---|---|
| Ácido oxolínico | Pollo | 100 µg/kg | Músculo |
| | | 50 µg/kg | Piel + grasa, huevo |
| | | 150 µg/kg | Hígado y riñón |




*Laber and Schütze, 1977*

**Figura 3.31** Concentraciones séricas de tiamulina dosificada a razón de 25 y 50 mg/kg en forma de bolo forzado.

**Cuadro 3.40 Rango de CMI de diversos fármacos antimicoplásmicos en múltiples aislamientos de *Mycoplasma* sp de campo**

| Antimicrobiano | µg/ml (cuando se dosifica a razón de 25 mg/kg) | µg/ml (cuando se dosifica a razón de 50 mg/kg) |
|---|---|---|
| ***Mycoplasma gallisepticum*** | | |
| Tiamulina | 0.0039-0.78 | 0.006-0.39 |
| Tilosina | 0.01-75 | 0.006-400 |
| Oxitetraciclina | 0.12-10 | 0.05-200 |
| Lincomicina | 0.4-64 | 0.125-6.25 |
| Enrofloxacina | 0.01-0.25 | 0.0125-2.0 |
| ***Mycoplasma synoviae*** | | |
| Tiamulina | 0.031-1.0 | 0.006-0.5 |
| Tilosina | 0.015-75 | 0.006-50 |
| Oxitetraciclina | 0.06-0.08 | 0.025-100 |
| Lincomicina | 0.31-6.0 | 0.05-1.56 |
| Enrofloxacina | 0.1-1.0 | 0.025-1.56 |
| ***Mycoplasma meleagridis*** | | |
| Tiamulina | 0.03-1.0 | 0.025-3.13 |
| Tilosina | 0.015-3.0 | 0.78-50 |
| Oxitetraciclina | 0.3-5.0 | 0.05-25 |
| Lincomicina | 0.5-5.0 | 0.05-25 |
| Enrofloxacina | 0.015-1.0 | 0.1-3.13 |
| ***Mycoplasma iowa*** | | |
| Tiamulina | 0.015.10 | 0.006-0.125 |
| Tilosina | 0.05-6 | 0.05-100 |
| Oxitetraciclina | 1-3 | 0.025-100 |
| Lincomicina | 3-64 | 0.05-100 |
| Enrofloxacina | 0.1-1.0 | 0.05-100 |

respectivamente). La relación de $Cp_{máx}$, AUC y CMI de tiamulina vs. *Mycoplasma gallisepticum* indica que si se tiene una CMI de 0.0039 µg/ml, la COB será de 0.0624 µg/ml y que para lograr un efecto real en el control de micoplasmas es necesaria una dosis mínima de 20 mg/kg.

Dosis menores como 10 mg/kg sólo servirán para cepas en extremo sensibles a la tiamulina. En un estudio comparativo frente a la tilosina en aves, administrando los dos antimicoplásmicos en el agua de bebida, la absorción de la tiamulina fue varias veces superior a la tilosina y, lo mismo, las concentraciones plasmáticas fueron más altas, como se muestra en la **figura 3.32**. Una característica de la tiamulina es que se biotransforma con amplitud y se le han encontrado hasta 15 metabolitos.

### *Indicaciones y dosis*

Para infecciones respiratorias producidas por *Ornithobacterium rhinotracheale* en pavos y gallinas se le ha usado con éxito y es de los poco antibacterianos a los que este patógeno no presenta resistencia.

### *Interacciones*

La tiamulina no debe administrarse en aves que estén bajo tratamiento con ionóforos (monensina, lasalocida, narasina, maduramicina, salinomicina), pues se genera un síndrome neurológico grave, con lesiones similares a las del músculo blanco pero en su mayor parte refractario a la administración de vitamina E y selenio. Esto sucede con diferentes grados de severidad, dependiendo de las dosis empleadas de ionóforos y tiamulina. Hay niveles elevados de DHL y CPK, y al microscopio presenta pérdida del patrón estriado del músculo, inflamación de éste, células y núcleos aumentados en tamaño, así como hialinización y destrucción del sarcoplasma. La toxicidad se genera, a simple vista, por un complejo que se produce entre la tiamulina y el citocromo P450. De manera directa se inhibe la enzima CYP3A y esto abate en forma radical la biotransformación de ionóforos.

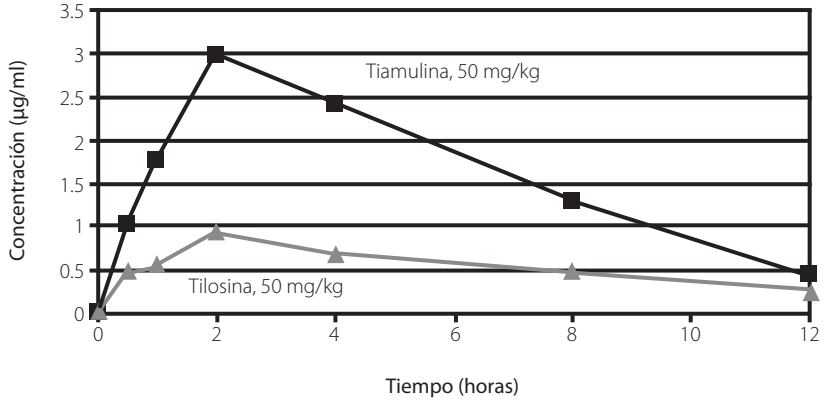



**Figura 3.32** Farmacocinética comparativa de tiamulina y tilosina en pavos a los que se les administró una dosis aproximada de 50 mg/kg.

Algunos estudios arrojan el dato de que al administrarse junto con fármacos con el mismo mecanismo de acción (clindamicina, lincomicina, eritromicina y tilosina) disminuye su eficacia a raíz de un efecto competitivo por el receptor.

Se usa la combinación de tiamulina con clortetraciclina en una proporción de 1:3, en concentraciones de 33 a 55 mg/kg (alimento) hasta 100-150 mg/kg (alimento). No obstante, debe ajustarse la dosis con respecto a la resistencia de los micoplasmas de cada caso. Sin embargo, por lo general *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis* no generan resistencia a la tiamulina y sí a la tilosina, oxitetraciclina, clortetraciclina, eritromicina, lincomicina y clindamicina. La CMI de tiamulina para la mayoría de los micoplasmas es 16 veces inferior a la de macrólidos y lincomicina.

### *Retiro*

Algunas investigaciones consideran que el ADI es de 0.03 mg/kg a 1.8 mg/persona. La α-hidroximutilina es el metabolito marcador y llega a huevo, identificándosele a los 5 y 7 días después de la medicación. Según la EMEA se permiten MRL de todos los metabolitos hidroxilados en α-hidroximutilina y el compuesto original equivalentes a 1 000 µg/kg en hígado y 100 µg/kg en músculo, grasa y piel. Según el *Codex Alimentarius* se recomiendan valores de 250 µg/kg en hígado y 50 µg/kg en los demás tejidos. En el Reino Unido se aplican dos días de retiro para carne y cero días para huevo. Este mismo tiempo se ha adoptado en Estados Unidos.

## Lecturas recomendadas


Burch DGS and Valks, M. Comparison of minimal inhibitory concentrations (MIC) against chicken mycoplasma of tiamulin and other antimicrobials and their concentrations in the blood. Proceedings of the 12th World Veterinary Poultry Congress, Cairo, Egypt, página 322. 2001; http://www.octagon-services.co.uk/articles/mycoplasma_sensitivity.htm

Devriese LA, De Herdt P, Haesebrouck F. Antibiotic sensitivity and resistance in *Ornithobacterium rhinotracheale* strains from Belgian broiler chickens. Avian Pathology, 2001; 30:197–200.

Drlica, K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2003; 52:11-17.

Hannan PC, Windsor GD, de Jong A, Schmeer N, Stegemann M. Comparative susceptibilities of various animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother, 1997; 41:2037-40.

Hannan PCT, Windsor, G.D. de Jong, A., Schmeer, N. and Stegeman, M. Comparative susceptibilities of various animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997; 41:2037-2040.

Hinz KH. *In vitro* sensitivity of *Mycoplasma gallisepticum* field strains to tiamulin and tylosin. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, 1980; 87:220-223.

Jordan, FTW and Knight, D. The minimum inhibitory concentration of kitasmycin, tylosin and tiamulin for *Mycoplasma gallisepticum* and their protective effect on infected chicks. Avian Pathology, 1984; 13:151-162.

Jordan FTW, Forrester, CA, Ripley, PH. and Burch, D.G.S. *In vitro* and *in vivo* comparisons of valnemulin, tiamulin, enrofloxacin and lincomycin/spectinomycin against *Mycoplasma gallisepticum*. Avian Diseases. 1998; 42:738-745.

Kempf I, Ollivier C, Hospitalier R, Guittet M and Bennejean G. Concentrations minimales inhibitrices de 13 antibiotiques vis-a-vis de 21 souches de mycoplasmas des volailles. Le Point Vétérinaire, 1989; 20:83-88.

Laber G, Schütze E. Blood level studies in chickens, turkey poults and swine with tiamulin, a new antibiotic. J Antibiot (Tokyo), 1977; 30:1119-22.

Stephens CP., Hampson DJ. Evaluation of tiamulin and lincomycin for the treatment of broiler breeders experimentally infected with the intestinal spirochaete *Brachyspira pilosicoli*. Avian Pathology, 2002; 31:299-304.

Toutain PL., Del Castillo JRE and Bousquet-Melou A. The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. Research in Veterinary Science, 2002; 73:105-114.

Ziv G. Preliminary clinical pharmacology investigations of tylosin and tiamulin in chickens. The Veterinary Quarterly; 1980 2:206-210.

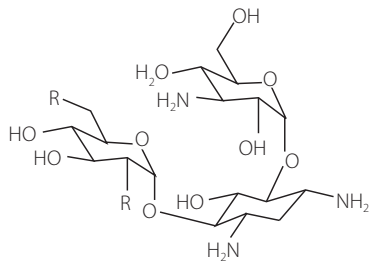
## Aminoglicósidos

Utilizados en avicultura, los aminoglicósidos más utilizados en Latinoamérica son la neomicina, kanamicina, gentamicina y apramicina. Como es sabido los aminoglicósidos no se absorben por vía GI y tienen una distribución limitada fuera del plasma; por lo tanto, si se usan por vía oral son para resolver problemas digestivos y si se inyectan servirán para infecciones de tipo septicémico.

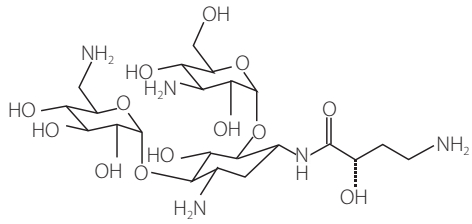
### *Farmacodinamia*

Se ha explicado su uso en función de la unión del antibiótico con una proteína receptora en la membrana bacteriana; en el caso de la estreptomicina se sabe que es la P10. Dicha unión se facilita por la electropositividad de los aminoglicósidos y por la electronegatividad de la superficie celular. El antibiótico ingresa a la bacteria por transporte activo dependiente de oxígeno y relacionado con el transporte de electrones. Al parecer, esto altera la permeabilidad de la membrana bacteriana, lo que explica el sinergismo antimicrobiano que logran los aminoglicósidos con otros fármacos como los β-lactámicos. Los microorganismos anaerobios no son atacados, debido al tipo de vía que utilizan los aminoglicósidos para ingresar a la célula. Dentro del citoplasma bacteriano se unen de manera irreversible a los receptores proteicos en la unidad ribosomal 30S y en mucho menor proporción a la 50S. En la subunidad ribosomal 30S bloquean la unión del ARNm con el ARNt y, como resultado, se produce una proteína no funcional. La combinación del efecto en la membrana y la alteración de la síntesis proteica inducen una bacteriólisis, efecto poco común de los antibacterianos que interfieren con la síntesis de proteínas. Asimismo, estos fármacos difunden por la membrana externa de las bacterias gramnegativas a través de los canales acuosos formados por las proteínas denominadas "porinas". Una característica de la actividad de los aminoglicósidos es que la destrucción bacteriana depende de la concentración, haciéndose evidente el efecto posantibiótico. En su espectro se incluyen *Enterobacter* sp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Haemophilus* sp, *Pasteurella* sp, *Pseudomonas* sp.

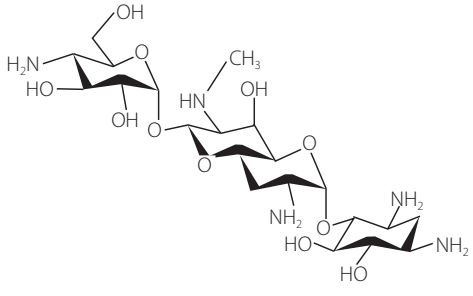
La inducción de resistencias a los aminoglicósidos es muy veloz y, al parecer, está mediada por la generación de enzimas inactivadoras de los antibióticos. La producción de éstas es dependiente de plásmidos, por lo que la resistencia es transmisible. No se recomienda la administración de dosis subterapéuticas en poblaciones animales, debido a que puede incrementarse en un breve lapso la resistencia de algunas bacterias como *Escherichia coli*.



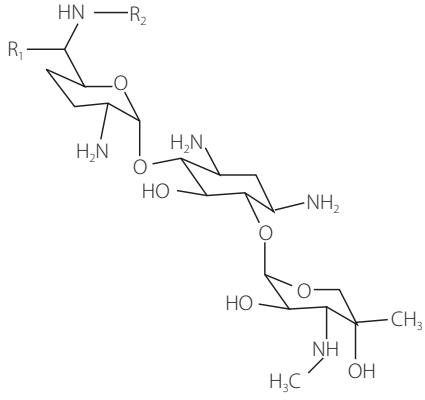

Kanamicina



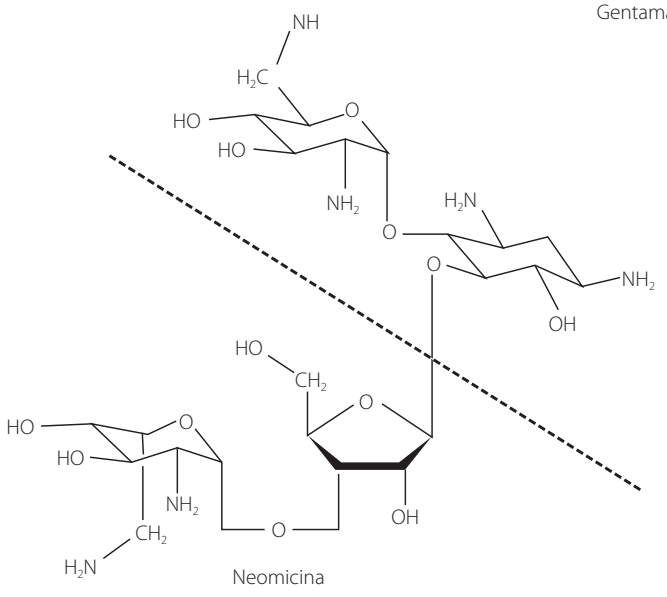

Amikacina




Apramicina




Gentamacina




Neomicina

Fórmulas estructurales de algunos aminoglicósidos

### *Farmacocinética*

En condiciones habituales los aminoglicósidos no se absorben a su paso por el tubo GI y, por lo tanto, cuando se administran por VO su eficacia antibacteriana se limita al lumen intestinal. En casos de infecciones sistémicas, los aminoglicósidos deberán aplicarse SC o IM. Por estas últimas vías la F es superior al 90% en todos los casos, con una $T_{máx}$ de 30 y $Cp_{máx}$ dependiente en forma lineal de la dosis. Esto es, a una dosis de gentamicina de 10 mg/kg se tiene una $Cp_{máx}$ de 20 µg/ml, pero a una dosis de 5 mg/kg la $Cp_{máx}$ será de 10 µg/ml. Dada la ionización de los aminoglicósidos, su difusión es limitada fuera del compartimiento sanguíneo; la cantidad de aminoglicósidos que aparece en los tejidos depende linealmente de la dosis administrada. Los aminoglicósidos no se distribuyen bien cuando tienen que atravesar barreras membranosas, por lo que no se encuentran concentraciones medibles en tejido respiratorio, líquido cefalorraquídeo, fluidos oculares y secreciones, incluso administrando gentamicina o amikacina, que tienen una mejor distribución. La mejor penetración de los aminoglicósidos al tejido pulmonar es la de la amikacina, los demás se distribuyen sólo de manera marginal. Por su limitad repartición se les ha utilizado con éxito en septicemias producidas por bacterias aerobias gramnegativas.

Se concentran en vías urinarias y llegan a producir nefrotoxicidad, aunque dicha cualidad no se ha descrito en aves comerciales. El 80 y 85% se excreta por la orina y el resto se fija a los riñones, por lo que casi no hay biotransformación. Existen pocos estudios de farmacocinética de aminoglicósidos en aves. En el **cuadro 3.41** y la **figura 3.33,** se presentan los datos cinéticos de la aplicación de apramicina 20 mg/kg vía IM y gentamicina (5 mg/kg vía IM) en pollos y pavos (Haritova *et al*., 2004).

### *Indicaciones y dosis*

En particular, los aminoglicósidos deben utilizarse para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos aeróbicos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Enterobacter* sp,

**Cuadro 3.41 Variables farmacocinéticas de apramicina aplicada a 20 mg/kg vía IM y gentamicina a 5 mg/kg vía IM, en pollo de engorda y pavos**

| | Sulfato de gentamicina | | Sulfato de apramicina | |
|---|---|---|---|---|
| **Variables** | **Pavos** | **Pollos** | **Pavos** | **Pollos** |
| $T_{1/2\,B}$ (h) | 3.92 + 1.51 | 4.17 + 1.96 | 3.59 + 0.5 | 2.82 + 0.99 |
| $T_{máx}$ (h) | 1.13 + 0.41 | 0.79 + 0.19 | 1 + 0.31 | 0.58 + 0.2 |
| $C_{máx}$ (µg/ml) | 27.21 + 10.6 | 12.59 + 7.16 | 37.33 + 10.17 | 47.03 + 7.26 |
| MRT (h) | 4.34 + 1.38 | 4.2 + 1.41 | 5.39 + 0.78 | 3.89 + 1.36 |
| $AUC_{0\infty}$ (µg/h/ml) | 111.3 + 22.67 | 37.98 + 6.67 | 203.37 + 31.27 | 379.36 + 42.69 |
| $AUC_{0-24\,h\,o\,0-10\,h}$ (µg/h/ml) | 104.1 + 29 | 37.79 + 6.31 | 185.68 + 15.66 | 161.68 + 25.01 |
| F (%) | 97.2 + 31.41 | | 107.61 + 33.56 | |

$T_{1/2\,B}$ = vida media de eliminación; $T_{máx}$ = tiempo para lograr la $C_{máx}$; $C_{máx}$ = máxima concentración lograda en suero; MRT = tiempo medio de retención; AUC = valores del área bajo la curva; F = biodisponibilidad

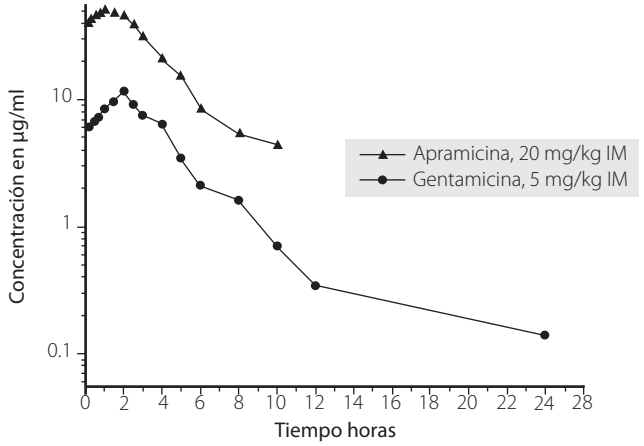



**Figura 3.33** Perfiles séricos de apramicina aplicada a 20 mg/kg vía IM y gentamicina a 5 mg/kgvía IM, en pollos de engorda.

*Haemophilus* sp, *Pasteurella* sp), aunque son benéficos contra algunos organismos grampositivos, como *Staphylococcus aureus*. Su uso se limita al tratamiento de infecciones por gramnegativos resistentes a otros fármacos menos tóxicos y con periodos de retiro más cortos. Es importante recalcar que la presencia de iones bivalentes, así como la baja presión de oxígeno, pus y fluidos orgánicos reducen su eficacia de un 80 a 100% formando complejos con las proteínas de exudados. Con estos antibacterianos se obtienen mejores resultados terapéuticos al inicio de una infección, es decir, antes de que se modifiquen las condiciones microambientales del área afectada.

Para la amikacina (sulfato) se han usado en experimentos dosis de 10 y 20 mg/kg/c 9-18-36-72 h o 10 mg/kg/c 12 h. Los resultados indican un aumento lineal de las variables y todas las dosis resultaron eficaces para eliminar infecciones inducidas en pollo de engorda con *Salmonella typhimurium*. No es común usarlo en avicultura por el manejo que implica la inyección de la amikacina. No se detectan reacciones adversas o toxicidades aparentes (Itoh *et al*. 1996).

Los datos cinéticos de la kanamicina se presentan en el **cuadro 3.42**, donde se aprecia que su distribución se percibe muy baja y que no se presenta toxicidad a la dosis señalada por una sola aplicación.

**Cuadro 3.42 Variables farmacocinéticas de la kanamicina (10 mg/kg vía IM) y amikacina (20 mg/kg vía IM) en pollo**

| Edad | Dosis (mg/kg) | Número de dosis | $Vd_{AUC}$ (L/kg) | Depuración (ml/min/kg) | $T_{1/2\,B}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|
| **KANAMICINA** | | | | | |
| < 18 días de edad | 10 | Única | 0.671 + 0.045 | 4.78 + 0.26 | 1.6 |
| > 4 semanas | 10 | Única | 0.294 + 0.004 | 1.4 + 0.1 | 2.4 |
| **AMIKACINA** | | | | | |
| Pollo de 3 semanas | 20 | Única | 0.350 + 0.02 | 2.9 + 0.05 | 2.2 |

Debido a que no se absorbe se ha usado neomicina en el agua de bebida para el tratamiento de colibacilosis en pavos, a dosis de 22 mg/kg/día/cinco días. Algunos estudios de uso, de 250 g/ton/2-3 días de neomicina en aves infectadas con *Salmonella* sp, han demostrado que no hay reducción en la tasa de afección y se sugiere que dado el potencial de resistencias cruzadas, esta práctica debería prohibirse.

En Estados Unidos se acepta la inyección del huevo con gentamicina (2 y 5 mg/huevo) y por ello se calcula en billones de huevos inoculados con este antibacteriano. Se ha generado preocupación por la resistencia de *Salmonella* sp; no obstante, otros autores apoyan el uso de este antibacteriano in ovo o al nacimiento con la vacuna de Marek, argumentando que no altera los tratamientos de exclusión competitiva (Bailey y Line, 1999). Al respecto, es de mencionarse que la tasa de resistencias es tan baja que son mayores los beneficios que los perjuicios al usar gentamicina según las indicaciones.

La kanamicina se ha empleado en aerosol al momento de la recepción en la granja para reducir la gravedad de los brotes de la enfermedad crónica respiratoria complicada, aunque no debe olvidarse que para esta práctica, el tamaño de gota debe ser menor a los 20 µm, con el fin de que haya una adecuada penetración del antibiótico, pero sólo en la porción superior del aparato respiratorio.

Por su parte, la apramicina se usa para el tratamiento de colisepticemia en aves en dosis de 20 y 25 mg/kg, que equivalen en promedio a 250 y 500 mg/litro de agua de bebida. El tratamiento debe aplicarse por siete días, recordando que es un medicamento de difícil absorción, por lo que los efectos sistémicos serán mínimos y la acción influirá sólo a nivel GI. Tiene una $CMI_{50}$ promedio de 8 µg/ml.

### *Interacciones*

Con los antibióticos β-lactámicos tienen un efecto sinérgico, aunque no es preciso que haya compatibilidad química, p. ej., la penicilina es incompatible con la kanamicina. La administración de aminoglicósidos junto con antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos, aumenta la probabilidad de producir toxicidad renal.

### *Tiempo de retiro*

No existen MRL para pollo, pero en otras especies los valores son de 100 a 200 µg/kg en la mayoría de los tejidos y hasta 1 000 µg/kg en riñones.

Katz y Levine (1978) determinaron que si se administra neomicina a gallina ponedora por vía parenteral, se pueden encontrar residuos en huevo por varios días y que los residuos son estables a la cocción.

Los MRL para apramicina son: músculo, 5 ppm, hígado, 15 ppm, piel-grasa, 30 ppm y riñones, 30 ppm.

## Lecturas recomendadas

Bailey J, Line, J. Effect of in Ovo Gentamicin on Efficacy of Mucosal Competitive Exclusion To control Salmonellae in Broiler Chicken. Southern Poultry Science Society Meeting Abstracts. Dec 15, 1999; pp. 35-38.

Haritova AM, Djeneva HA, Lashev LD, Sotirova PG, Gurov BI, Dyankov VN. Pharmacokinetics of gentamicin and apramycin in turkeys roosters and hens in the context of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. J Vet Pharmacol Ther, 2004; 27:381-4.

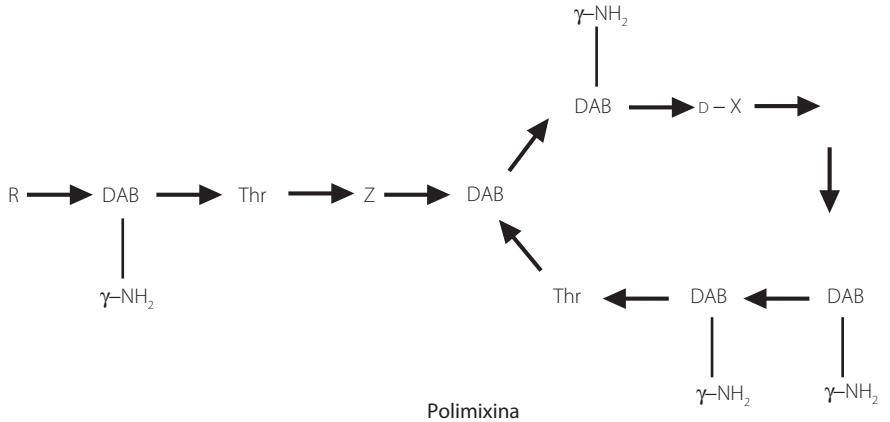
Itoh N, Kikuchi N, Hiramune T. Antimicrobial effects of amikacin therapy on experimentally induced *Salmonella typhimurium* infection in fowls. J Vet Med Sci. 1996; 58:425-9.

Katz SE, Levine PR. Determination of neomycin residues in eggs and stability of residues after cooking. J Assoc Off Anal Chem. 1978; 61:1103-6.

Marano N, Stamey K, Barrett T, Angulo F. High prevalence of gentamicin resistance among selected *Salmonella* serotypes in the US:associated with heavy use of gentamicin in poultry? Infectious Disease Society of America 37th Annual Meeting. Philadelphia, PA, November 1999; p. 122.

## Polimixinas

Las polimixinas B y E son antibióticos polipeptídicos derivados de *Bacillus colistinus* (colistina o polimixina E) y *Bacillus polymyxa* (polimixina B) descritos por primera vez en 1940 y de los cuales destaca su actividad contra *Pseudomonas* sp. *Salmonella* sp., *Escherichia coli* y *Proteus* sp. Son compuestos hidrosolubles que se mantienen estables en medios con pH ácido pero en ambientes alcalinos se descomponen con facilidad. Una UI de polimixina se define como la actividad contenida en $1.19 \times 10^{-4}$ mg; esto es, 1 mg casi es equivalente a 10 000 UI de polimixina.




Polimixina

### *Espectro antimicrobiano*

Su acción está dada casi en exclusiva contra bacterias gramnegativas en división y en latencia, dado que actúan sobre la membrana y no sobre la pared. El interés en este grupo nació por su potencial contra

*Pseudomonas* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus* sp y *Salmonella* sp. Tiene baja actividad contra *Proteus* sp, *Serratia* sp. y *Providencia* sp. Se considera que las bacterias que son sensibles, lo deben ser a concentraciones que fluctúen entre 1 y 5 µg/ml. En el **cuadro 3.43** se presenta la sensibilidad de 15 aislamientos de *Escherichia coli* a varios antimicrobianos usados en aves y se compara la eficacia de la colistina (polimixina E).

Desarrolla resistencia lenta a través de generar nuevas formas para controlar su permeabilidad selectiva. No hay resistencia cruzada entre polimixinas y otros antimicrobianos, pero sí es completa entre las polimixinas B y E. Su acción se limita en presencia de pus, cationes divalentes, ácidos grasos insaturados y cuaternarios de amonio.

### *Farmacodinamia*

Se cree que actúan como detergentes catiónicos a nivel de la membrana celular bacteriana, interfiriendo con el equilibrio de iones y líquidos entre el medio interno y el externo. Se liberan purinas y pirimidinas y se detiene el metabolismo celular. En muchos casos, la alteración de la permeabilidad selectiva es tal, que se induce lisis. Las polimixinas se adhieren a la membrana al igual que los cuaternarios de amonio, de ahí que se establece un antagonismo competitivo entre estos dos grupos y no se les debe combinar. Se ha relacionado la unión de las polimixinas con los fosfolípidos y con los polifosfatos, por la capacidad de estos antimicrobianos para lograr neutralización de las endotoxinas de las enterobacterias como *Escherichia coli*.

**Cuadro 3.43 Sensibilidad de 15 aislamientos de *E. coli* a varios antimicrobianos usados en aves y cómo compara la colistina (polimixina E)**

| Antibiótico | Concentración µg/ml | Aislamientos | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Enrofloxacina | 5 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Amoxicilina | 10 | + | + | + | + | + | - | - | + | - | + | + | + | + | + | + |
| Colistina | 10 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Flumequina | 30 | + | + | + | + | + | - | + | + | - | - | - | - | - | - | - |
| Ampramicina | 15 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Gentamicina | 10 | + | + | + | + | + | + | + | | + | + | + | + | + | + | + |
| Ampicilina | 10 | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Tetraciclina | 30 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Lincomicina | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Cloranfenicol | 30 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ácido nalidíxico | 30 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Kanamicina | 30 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Tomado de Zanella *et al.*, 2000.

### *Interacciones*

Cuando se combinan con sulfas potencializadas, tetraciclinas o algún otro antibiótico, actúan de manera sinérgica al reducir la actividad de las endotoxinas. Su acción se ve inhibida por cationes bivalentes, ácidos grasos insaturados y cuaternarios de amonio.

La combinación polimixina (B o E) con neomicina y bacitracina es sinérgica contra microorganismos gramnegativos y grampositivos.

Se sabe que pueden tener un efecto sinérgico con sulfonamidas y con aminopirimidinas (trimetroprim) contra *Proteus* sp, *Pseudomonas* sp, *Salmonella* sp y *Escherichia coli*.

También se ha aplicado junto con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o con clorhexidina, lográndose un efecto sinérgico

## ❑ Polimixina B

### *Farmacocinética*

Se absorbe con lentitud y muy poco por el tubo GI, por lo que las concentraciones plasmáticas son bajas, debido a ello no resulta de utilidad en el tratamiento de infecciones sistémicas. Existen preparados para aplicación parenteral, ya sea el sulfato de polimixina B o la sal aminometanosulfonato sódico. Esta última es un poco menos nefrotóxica y muestra una mejor farmacocinética. Se unen poco a proteínas plasmáticas y llega en concentraciones moderadas al líquido intersticial. Al igual que en las células bacterianas, las polimixinas se pueden unir a ciertas superficies celulares y por ello tienden a acumularse en tejidos hepáticos y renales. Se excreta en forma pausada y sin cambio por orina y puede recuperarse, en promedio, el 60% de la dosis.

### *Indicaciones y dosis*

La administración de sulfato de polimixina B vía IV o IM a pavos, en razón de 10 000 IU/kg, genera concentraciones útiles en plasma ocho horas promedio para *Escherichia coli* y por menos tiempo para *P. multocida*. Con esta dosis se registró una $T_{1/2\,\beta}$ de 1-2 horas y una biodisponibilidad después de su aplicación IM de 90%. Se detectan residuos de polimixina hasta por dos semanas. No se detectaron reacciones tóxicas en pavos a la dosis señalada (Freidlin, 1999).

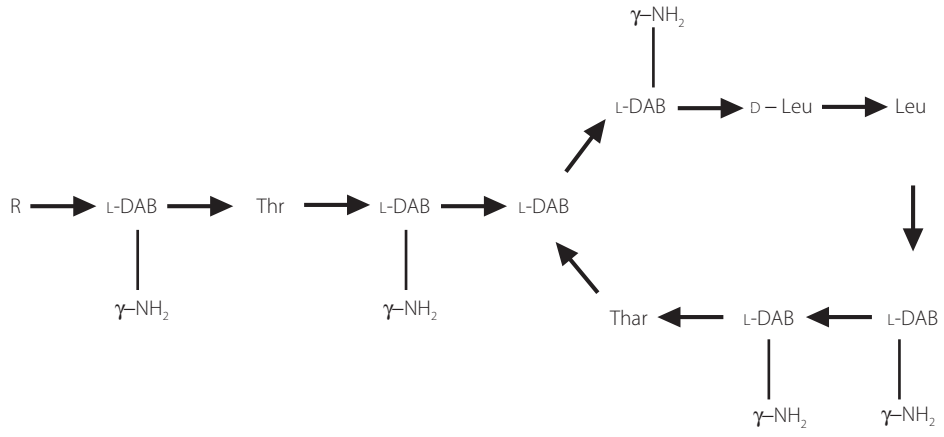
### *Efectos adversos*

La polimixina B es un potente liberador de histamina y es en potencia nefrotóxica, aunque en aves no se ha detectado ninguno de estos problemas.

## ❑ Polimixina E

### *Indicaciones y dosis*

Usado de modo frecuente en el control de la salmonelosis en modelos experimentales, por ejemplo aplicándola en el agua de bebida a pollitos de un día. Conociendo su sinergia con trimetoprim se puede agregar este producto también, pero usando dosis elevadas de trimetoprim. Se controla casi a cero la eliminación de *Salmonella* sp, pero el problema regresa al eliminar la medicación (Goodnough y Johnson, 1991). Para aplicación parenteral se utiliza la colistina metato sódica o sal sulfato.




Polimixina E

### *Residuos*

Estos fármacos tienden a fijarse a los tejidos y se debe esperar al menos 15 días de retiro. No se ha establecido su MRL ni su ADI dado que no se usan en forma habitual en países como Estados Unidos o en alguno perteneciente a la Comunidad Europea.

La polimixina E, también llamada colistina, es un antibiótico decapéptido con un espectro antibacteriano reducido que actúa, por lo general, contra microorganismos gramnegativos; se ha demostrado que *in vitro* evita el daño producido por las toxinas producidas por este tipo de bacterias. Un miligramo de sulfato de colistina es equivalente a 21 200 UI.

### *Farmacocinética*

A pesar de que se ha usado durante décadas, se han realizado pocos estudios que describan su comportamiento farmacocinético en aves. Al igual que con otros fármacos, la edad modifica algunos parámetros.

Se absorbe lentamente y muy poco por el tubo GI, por lo que las concentraciones plasmáticas son bajas, por ello no resulta de utilidad en el tratamiento de infecciones sistémicas. Existen preparados para aplicación parenteral, ya sea el sulfato de polimixina B o la sal aminometanosulfonato sódico. Esta última es un poco menos nefrotóxica y muestra una mejor farmacocinética. Se unen poco a proteínas plasmáticas y llega en concentraciones moderadas al líquido intersticial. Al igual que en las células bacterianas, las polimixinas se pueden unir a ciertas superficies celulares y por ello tienden a acumularse en tejidos hepáticos y renales. Se excreta lentamente y sin cambio por orina y puede recuperarse aproximadamente el 60% de la dosis.

### *Indicaciones y dosis*

Se ha usado para el control de la salmonelosis en modelos experimentales, por ejemplo aplicándola en el agua de bebida a pollitos de un día. Para indicación parenteral se utiliza la colistina sódica o la sal sulfato. La dosis de polimixina E o colistina es de 3 mg/kg/12 h, no más de tres días, por vía IM o 10 000 UI/kg en pavos.

### *Interacciones*

Conociendo su sinergia con trimetoprim se puede agregar este producto en dosis elevadas. Se controla casi a cero la eliminación de *Salmonella* sp, pero el problema revierte al suspender la medicación (Goodnough y Johnson, 1991).

### *Residuos*

Estos fármacos tienden a fijarse a los tejidos y se debe esperar al menos 15 días de retiro. No se ha establecido su MRL ni su ADI dado que no se usan de modo habitual en países como Estados Unidos o en los pertenecientes a la Comunidad Europea.

## Lecturas recomendadas

Zanella A, Alborali G L, Bardotti M, Candotti P, Guadagnini P F, Martino P A, Stonfer M. Severe *Escherichia coli* O111 septicaemia and polyserositis in hens at the start of lay. Avian Pathology, 2000; 29:311–317.

Freidlin PJ, Hoexter S, Bock R, Ziv G, Samberg Y, Risenberg R, Inbar A. Polymyxin B: pharmacokinetics of single doses given intravenously and intramuscularly to turkeys, and minimal inhibitory concentrations for *Escherichia coli and Pasteurella multocida*. Zentralblatt für Veterinärmedizin. Journal of Veterinary Medicine. Series B. 1992; 39:649-61.

Goodnough MC, Johnson EA. Control of *Salmonella enteritidis* infections in poultry by polymyxin B and trimethoprim. Applied and Environmental Microbiology. 1991; 57:785-788.

## MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y PLEUROMUTILINAS

### ❑ Introducción

Con el descubrimiento de la eritromicina en el año 1952 se incorporó al arsenal de los antimicrobianos una nueva familia: la de los macrólidos. Este compuesto fue aislado por Mc Guire y colaboradores a partir de productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythraeus*, obtenida de muestra de suelo en el archipiélago filipino. Más de tres décadas después, y a pesar de no tener una actividad antibacteriana tan amplia como los β-lactámicos, las quinolonas o los aminoglicósidos, son quizá los fármacos más utilizados en la clínica aviar.

El término macrólido se aplica por la estructura constituida por un anillo lactona macrocíclico de gran tamaño. Al igual que otros grupos de antimicrobianos como las fluoroquinolonas, la modificación en su estructura básica les permitió evolucionar químicamente. En la actualidad se conocen cerca de 200 compuestos clasificados como macrólidos, los cuales pueden contener desde ocho, hasta 72 átomos de carbono, con enlaces glicosídicos con uno o varios azúcares neutros o básicos que le confieren sus características elementales (**cuadro 3.44**). Los nuevos macrólidos se obtienen, en su mayoría, a partir de modificaciones del anillo lactónico de eritromicina, dando lugar a derivados de 14, 15 y 16 átomos. Dentro de los de 14 átomos, la oleandomicina es un compuesto natural, mientras que la roxitromicina, la diritromicina y la claritromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina. Entre los macrólidos de 15 átomos, también denominados azálidos por poseer un nitrógeno intramolecular, el único representante es la azitromicina. Dentro del grupo de los de 16 átomos se han descrito la josamicina, la espiramicina y la diacetilmidecamicina como derivados naturales y la rokitamicina y la miokamicina como derivados sintéticos.

Las lincosamidas y cetólidos son antibióticos clasificados en lo general como macrólidos, debido a que poseen características farmacológicas semejantes. Estos grupos de antibióticos (macrólidos, lincosamidas y pleuromutilinas) se comportan de manera similar y comparten algunas propiedades fisicoquímicas, p. ej., se caracterizan por ser muy liposolubles, tienen un pKa de seis a nueve y son de reacción alcalina.

**Cuadro 3.44 Clasificación de los macrólidos**

| Características del anillo | Macrólidos |
|---|---|
| Anillo lactona macrocíclico con 14 átomos de carbono | Eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina |
| Macrólidos cetólidos con anillo lactona macrocíclico con 15 átomos de carbono | Azitromicina |
| Anillo lactona macrocíclico con 16 átomos de carbono | Espiramicina, josamicina, tilosina, carbomicina, midecamicina |
| No clasificados | Tilmicosina |

### *Espectro*

Los macrólidos son bacteriostáticos, pero pueden tener un efecto bactericida contra *Streptococcus* spp, dependiendo de la concentración que se alcance en el tejido afectado, la fase de crecimiento bacteriano y el tiempo de exposición. Son efectivos contra microorganismos grampositivos y micoplasmas. El 50% de los enterococos son resistentes, no muestran actividad contra la mayoría de las enterobacterias, *Pseudomonas* sp o *Proteus* sp. La mayoría de los cocos grampositivos anaerobios como los *Peptococcus* sp y *Peptostreptococcus* sp son sensibles; se menciona que los macrólidos son fármacos activos en infecciones sistémicas producidas por *Haemophylus* sp y *Mycoplasma* sp. Se llegan a acumular hasta 100 veces más en el interior de bacterias grampositivas que en las gramnegativas, siendo casi nula su actividad contra estas últimas.

Dichos macrólidos actúan mejor en medios con un pH elevado pero se concentran en tejidos acídicos. La solución para conseguir el efecto antibacteriano debe ser de por lo menos tres y cuatro veces la CMI, y mantenerse por lo menos por tres horas ya que estos antibióticos son tiempo-dependientes. Presentan un efecto posantibiótico que va de 4 a 6 h, mismo que se relaciona con su efecto inmunomodulador.

### *Resistencia*

Los principales mecanismos de resistencias identificados para los macrólidos son:

- Impermeabilidad de la pared celular: se observa por ejemplo en entero bacterias y *Pseudomonas* sp. La azitromicina penetra mejor la membrana externa de la pared de bacterias gramnegativas.
- Eflujo o bombeo activo del fármaco al exterior de origen plasmídico. Las bombas de eflujo representan una de las principales causas de resistencias; se sabe que hay adquisición del gen mef que codifica para una bomba de eflujo asociada con un fenotipo M, resistente sólo a macrólidos de 14 y 15 átomos, existiendo dos variantes de mef: mefA, mefE.
- Inactivación del fármaco mediante enzimas bacterianas que hidrolizan el anillo lactónico (descrita en bacilos gramnegativos).
- Alteración en el sitio de unión del antibiótico. El cambio de un solo aminoácido a nivel de la proteína blanco del ribosoma determina la disminución de la afinidad para eritromicina y, a menudo, también para otros macrólidos y lincosaminas. Se menciona que el principal mecanismo de resistencia de los estafilococos a los macrólidos está dado por la metilación de un nucleótido ubicado en el dominio V de la subunidad 23S del ribosoma bacteriano mediado por plásmidos; la mutilación de la adenina en la posición 2058 confiere resistencia simultánea a las lincosamidas, las estreptograminas y todos los macrólidos de 14, 15 y 61 átomos, ya que comparten el mismo sitio de acción. Los macrólidos tienen un segundo grupo de unión al ribosoma, el dominio II de la subunidad 23S, siendo esta unión más débil que en el dominio V.

Los cocos grampositivos poseen diferentes mecanismos de resistencia frente macrólidos que se reconocen como los fenotipos: MLS, M y L.

- El fenotipo MLS es originado por la producción de una enzima llamada metilasa, que causa un cambio en la conformación del sitio blanco, reduciendo la unión del antibiótico a la subunidad 50S del ribosoma. Este fenotipo puede ser constitutivo (CMLS) o inducible (IMLS) e indica resistencia cruzada frente a todos los macrólidos, incluyendo los derivados con núcleos de 14, 15 y 16 átomos de carbono, así como a lincosamidas y estreptograminas B.
- El fenotipo M consiste en un mecanismo de resistencia que incluye un sistema de eflujo activo específico con tres componentes, dos de los cuales median la unión al ATP mientras que el último es una proteína de membrana hidrofóbica, que causa la expulsión del antibiótico al exterior. Este fenotipo de 14 y 15 átomos de carbono, incluida la eritromicina, sin afectar a los de 16 átomos de carbono ni a lincosamidas y estreptograminas.
- El fenotipo L es producido por la presencia de una lincosamina nucleotidiltransferasa que puede presentarse en los estafilococos coagulasa negativos (ECN).

### *Farmacodinamia*

Inhibe el proceso de traslocación y transpeptidación durante la síntesis proteica, al unirse de manera irreversible con la subunidad 50S ribosomal. Este sitio está constituido de dos moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes, impidiendo la translocación en la cual la cadena peptídica en crecimiento se desplaza del sitio aceptor al donador. Los macrólidos del grupo de la eritromicina se unen en el grupo L22, donde bloquean la traslocación de la peptidil transferasa del ribosoma. Los del grupo de la espiramicina se unen a la proteína L27 e inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de traslocación de la peptidil-$ARN_t$. En resumen, no hay síntesis proteica y por eso llega a producir péptidos de cadena corta truncada. Tienen afinidad sólo por los ribosomas bacterianos y es una característica que los diferencia del cloranfenicol, convirtiéndolos en una opción más o menos segura. Se concentran dentro de los macrófagos y PMN. Esto es favorable para el tratamiento en infecciones por patógenos intracelulares y de alguna forma se ha relacionado con su efecto inmunoestimulante fagocitario.

### *Farmacocinética*

Los cetólidos presentan excelentes características farmacocinéticas como vida media prolongada, en particular zitromicina, roxitromicina, tilmicosina y espiramicina. Esta última tiende a acumularse en tejidos infectados, lo que aumenta su eficacia con cada dosis y prolonga sus tiempos de retiro. Presentan buena difusión a órganos como pulmones y no actúan inhibiendo el citocromo P450 como la eritromicina.

Es de mencionar que los macrólidos se absorben bien, tienen una distribución amplia con excepción del LCR; se elimina vía renal y hepática, penetran a través de barreras celulares y, entre otras características, se concentran en tejidos con reacción acídica. Hay algunos problemas de labilidad gástrica en particular con la eritromicina base, que se han resuelto con la preparación de "ésteres o

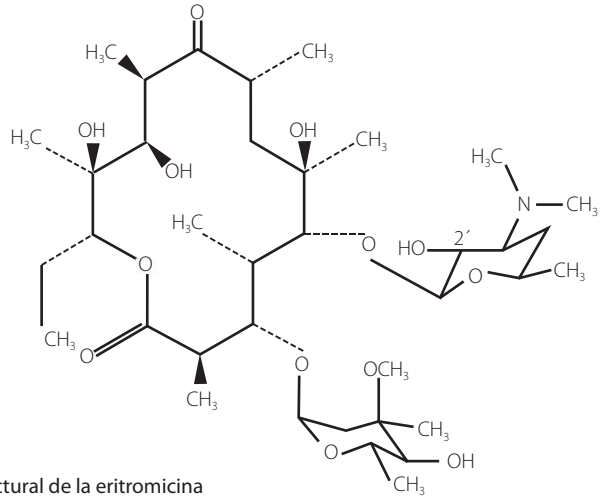
sales" (estearato, etilsuccinato y estolato para la vía oral). Tienen buena distribución y su unión a proteínas plasmáticas es del 50 y 80%.

### *Efectos adversos*

En general producen poca toxicidad y cuando aparece algún efecto adverso suele ser de poca gravedad, a excepción de las alteraciones a nivel hepático, efectos irritantes sobre aparato digestivo y reacciones de hipersensibilidad. Se sugiere que si los estudios de toxicidad resultan favorables, los cetólidos pueden ser una alternativa futura para el tratamiento de infecciones resistentes a macrólidos y lincosamidas.

## ❑ Eritromicina

La eritromicina se obtiene como producto metabólico de una cepa de *Streptomyces erythreus*, está formada por dos azúcares que son la desosamina y la cladinosa unidas a un eritronólido, el cual es una lactona macrocíclica y tiene además un grupo cetona. Es una base débil que forma con rapidez sales y ésteres cuando se pone en contacto con ácidos orgánicos. La eritromicina base es un polvo blanco cristalino, inodoro y de ligero sabor amargo que muestra mejor actividad antibiótica a un pH de 8 y un pKa de 8.8 (su pKa es de 8.9). Es inestable en soluciones ácidas y su solubilidad varía de acuerdo con el tipo de sal. La eritromicina base se destruye por el pH ácido del proventrículo. La forma tradicional de resolver este problema es administrarla en forma de ésteres y sales, los cuales son menos susceptibles al ácido. Se usan las sales estearato y etilsuccinato que son más o menos sensibles a la inactivación ácida. El estolato es mucho más resistente a la inactivación y su acción es independiente del contenido gástrico. En humanos está relacionada con la ictericia colestática reversible pero no se sabe si este efecto se da en aves. Su actividad se incrementa en pH moderada-




Fórmula estructural de la eritromicina

mente alcalinos (por arriba de 8.5), en concreto en bacterias gramnegativas por la mayor penetración celular de la forma no ionizada. Este dato se usa para demostrar su eficacia *in vitro*.

Tiene la propiedad de concentrarse dentro de macrófagos y polimorfonucleares, lo cual resulta favorable para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos intracelulares. Además de sus reconocidas propiedades antibióticas, la eritromicina ha demostrado poseer una importante actividad procinética (aumenta los movimientos intestinales en general), actuando como agonista de los receptores para la motilina y estimulando, por tanto, la motilidad y el vaciamiento gástrico.

La mayoría de las sales son solubles en alcohol, cloroformo y otros solventes orgánicos y son más o menos solubles en agua. En el **cuadro 3.45** se definen las principales propiedades fisicoquímicas de las sales de eritromicina. El propionato de eritromicina presenta una actividad *in vitro* similar a la base, sus espectros son casi idénticos, al igual que sus potencias antibacterianas.

**Cuadro 3.45 Principales propiedades fisicoquímicas de la sales de eritromicina**

| Sal de eritromicina | Nombre químico | Fórmula condensada | Peso molecular (Da) | Características |
|---|---|---|---|---|
| Base | | $C_37H_{67}NO_{13}$ | 733.94 | Soluble en éter y alcohol, 1 mg es soluble en 1 ml de agua |
| Estolato | Eritromicina, 2'-propanoato, dodecil sulfato | $C_{40}H_{71}NO_{14}$-$C_{12}H_{26}O^{45}$ | 1 056.41 | Soluble en acetona, prácticamente insoluble en agua, 50 ml son solubles en 1 ml de alcohol, también se le conoce como propionato lauril sulfato |
| Etilsuccinato | Eritromicina, 2'- (etil butanedioato) | $C_{43}H_{75}NO_{16}$ | 862.07 | Poco soluble en agua, soluble en alcohol y polietilenglicol, se tiene que mantener en refrigeración para conservar su palatabilidad; las suspensiones orales son estables por 14 días a temperatura ambiente después de ser abiertas |
| Gluceptato | Eritromicina monoglucoheptonato | $C_{37}H_{67}NO_{13}$-$C_7H_{14}O_8$ | 960.13 | Soluble en agua y metanol; moderadamente soluble en acetona y cloroformo; prácticamente insoluble en éter, es altamente higroscópica. Después de ser reconstituido es estable únicamente por 7 días en refrigeración. También se le conoce como glucoheptonato |
| Lactobionato | Eritromicina mono (4-0-B-D-galactopiranosil-D-gluconato) | $C_{37}H_{67}NO_{13}$-$C_{12}H_{22}O_{12}$ | 1 092.24 | Soluble en agua y alcohol. Se puede amortiguar en solución de bicarbonato de sodio al 4%. Después de ser reconstituido es estable por 24 horas a temperatura ambiente y 2 semanas en refrigeración. En pH inferior a 5.5 el fármaco es inestable y pierde potencia rápidamente |
| Estearato | Eritromicina octadecanoato | $C_{37}H_{67}NO_{13}$-$C_{18}H_{36}O_2$ | 1 018.43 | Soluble en metanol y éter |
| Fosfato | | | | Moderadamente soluble en agua, metanol y éter |

### *Espectro*

Presenta un efecto bactericida en dosis altas que no se logran en el organismo de las aves, sin embargo su efecto en dosis terapéuticas es bacteriostático. Muestra un espectro parecido al de las bencil-penicilinas pero no hay resistencia cruzada con ellas. Las bacterias grampositivas acumulan 100 veces más eritromicina que las gramnegativas.

Los principales microorganismos sensibles a la eritromicina son:

- aerobios grampositivos: *Bacillus* sp, *Corynebacterium* sp, *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Pneumococcus* sp, *Haemophilus influenzae* y *Pasteurella multocida*.
- aerobios gramnegativos: *Actinobacillus* sp, *Campylobacter* sp.
- anaerobios: *Actinomyces* sp, *Bacteroides* sp y *Clostridium* sp.

La mayoría de los micoplasmas son susceptibles y, dentro de los microorganismos de susceptibilidad moderada se encuentran los enterococos, algunos *Haemophilus* sp, y *Pasteurella* sp.

### *Resistencia*

Las bacterias presentan diversos mecanismos de resistencia frente a la eritomicina, reconociéndose entre ellos a los fenotipos MLS, M y L que producen disminución en la permeabilidad al antibacteriano y alteraciones en el sitio de unión del antibiótico. Es común la selección de mutantes de alta resistencia a eritromicina en dosificaciones subterapéuticas o en tratamientos prolongados; dichas resistencias se presentan por lo general en estafilococos y otras bacterias grampositivas. Entre los microorganismos de resistencia común se encuentran: *Pseudomonas* sp, *Chlamydia psittaci*, *Proteus* sp, *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella* sp. La mayoría de las cepas de *Escherichia coli* son resistentes.

### *Farmacodinamia*

La eritromicina se une reversible a la subunidad 50S ribosomal, interfiriendo con la formación de los complejos de síntesis de la cadena peptídica, o en la reacción de traslocación de aminoácidos. Al unirse con la subunidad ribosomal 50S, bloquea la unión del $ARN_t$-fenil-alanina con los complejos ribosomales, impidiendo la polimerización de la fenilalanina a los sistemas ácido-poliuridílicos de los ribosomas y las enzimas, inhibiendo por último la síntesis de proteínas.

### *Farmacocinética*

Dependiendo del tipo de sal de eritromicina, la absorción se lleva a cabo de modo diferente; p. ej., el fosfato y estearato se disocian en duodeno y se absorben como base libre; el estolato y el etilsuccinato se absorben en duodeno en forma de éster e hidrolizados a base libre. La administración oral de eritromicina se realiza, en general, en sus sales en forma de estolato, esterato, tiocinato o fosfato.

El fosfato es más soluble que el tiocianato y resiste más el pH ácido del buche y molleja; una vez que llega al intestino delgado se absorbe mejor y se concentra en tejidos hasta tres y cinco veces más que la concentración plasmática. Tiene gran afinidad por el material lipídico de la yema del huevo, desde donde se absorbe con lentitud hacia el saco vitelino, lo que produce una distribución constante hacia el organismo del pollito; por lo que es muy útil si se considera que ésta es la principal vía de infección por micoplasma. Se ha encontrado que la concentración de eritromicina en la yema de huevo excede a la concentración mínima requerida para inhibir a los micoplasmas. Logra concentraciones de 0.012 a 0.1 µg/ml, y es en una excelente opción para el control de micoplasmosis. Por vía IM la dosis es de 20 mg/kg; si se aplica por nebulización se llegan a alcanzar niveles adecuados si se mantiene al menos durante 15 min y se logran gotas de 10 a 20 mm.

Tiende a difundirse bien hacia exudados mucopurulentos dado, que tienen un pH ácido, pero ionizan al fármaco disminuyendo su efecto debido a su acumulación; se comprende por qué el fármaco está indicado en enfermedades exudativas acompañada de un mucolítico. El aumento del pH en intestino permite su absorción. Se absorbe bien en la parte inicial del intestino delgado, difundiendo con rapidez a todos los tejidos. En las aves puede administrarse por la mayoría de las vías, sin embargo por cuestiones de manejo se prefiere la vía oral a través del agua de bebida y como premezcla. Con la aplicación VO, IM y SC de 30 mg/kg de eritromicina en pollos se presenta una eliminación biexponencial con una $T_{1/2\,\alpha}$ de 0.19 h y una $T_{1/2\,\beta}$ de 5.3 h. Las concentraciones plasmáticas máximas obtenidas para las aplicaciones IM, SC y VO son de 5.0, 5.3 y 6.9 µg/ml, la $T_{máx}$ de 1.7, 1.4 y 1.3, la $T_{1/2}$ el de 3.9, 2.6 y 4.1 y el tiempo medio de residencia de 3.5, 3.2 y 3.6 h. Presenta una F de 92.5% para IM, 68.8% para SC y de 109.3% para la VO, presentando un 21 a 31% de unión a proteínas plasmáticas; los niveles mas altos de eritromicina se encuentran en hígado, plasma, riñones, pulmones, músculos y corazón en orden decreciente. A las 24 h de administrada la eritromicina no se detectan residuos más que en hígado y riñones, en donde persisten hasta por más de 48 horas. La presencia de grandes cantidades de alimento retrasa la absorción de la eritromicina. El estolato de eritromicina se absorbe mejor cuando los animales no han recibido alimento.

Como se mencionó con anterioridad, la eritromicina se concentra en hígado, en donde parte del antibiótico se inactiva por desmetilación y se excreta en grandes cantidades biológicamente activas por la bilis. Ahí, los valores pueden ser hasta 50 veces mayores que en sangre, presentando una recirculación enterohepática, eliminándose el 90% de la eritromicina en heces y el resto en orina. Existen diferencias en el metabolismo en aves dependiendo de su edad, en los pollos recién nacidos la biotransformación es más lenta que en animales de mayor edad o gallinas de postura.

### *Indicaciones y dosis*

Se ha visto que el estolato de eritromicina se absorbe bien y se elimina en cantidades menores por bilis, por ejemplo: una concentración sérica de eritromicina de 2 a 4 µg/ml produce una concentración que pasa de 100 µg/ml en la bilis. La eritromicina se ha llegado a utilizar en las incubadoras para inmersión del huevo a fin de controlar el micoplasma. La $DL_{50}$ de la eritromicina, administrándose

por vía subcutánea, es de 1 800 mg/kg. Dada su rápida eliminación y a que es un antibacteriano tiempo-dependiente, es mejor administrarlo en dosis de 20 y 40 mg/kg/bid y no, cada 24 horas. En el **cuadro 3.46** se presentan las indicaciones y dosis de eritromicina en aves.

### *Efectos adversos*

La eritromicina, al igual que los otros macrólidos, es relativamente atóxica. Las reacciones adversas más frecuentes de la eritromicina son los trastornos digestivos; cuando se emplea la vía oral en dosis altas produce disminución en el consumo de alimento y diarreas. El efecto secundario más notable por su gravedad es la hepatitis colestática pero no se ha visto o reportado en aves. La $DL_{50}$ en aves por vía oral es de 5 200 mg/kg. La eritomicina causa falsos positivos en el aumento de AST y ALT cuando se utilizan métodos colorimétricos de evaluación. Las detecciones fluorométricas de catecolaminas pueden verse alteradas.

### *Interacciones*

La eritromicina tiene efectos complementarios con la tetraciclina, sulfonamidas y rifampicina frente a los estreptococos y estafilococos. La combinación con algunas antibacterianos bactericidas, *v.g.,* ampicilina, amoxicilina y penicilinas se considera poco congruente, dado que no hay compatibilidad química y pueden producirse antagonismos. La eritromicina y quizá otros macrólidos abaten la función del sistema microsomal P450 y por tanto la administración conjunta de algunos fármacos que se metabolizan por esta vía pueden modificar la velocidad y la tasa de depuración de residuos de un fármaco. Esto se tiene aún que definir.

### *Tiempo de retiro*

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) prohíbe el uso de fosfato de eritromicina, tiocianato de eritromicina y tartrato de eritromicina en pavos y aves de postura por sus propiedades

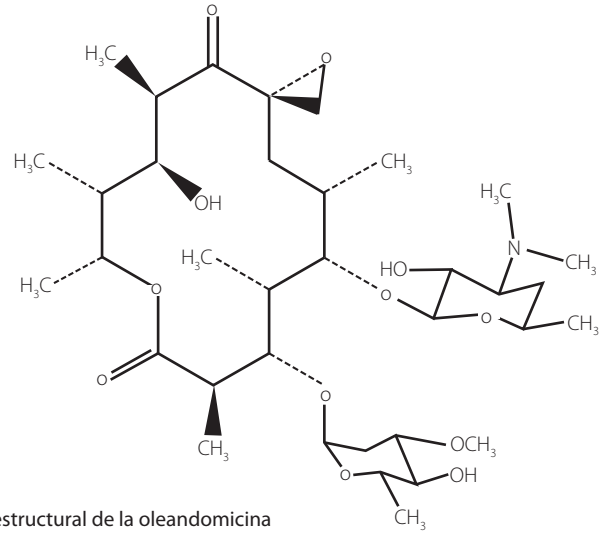
**Cuadro 3.46 Indicaciones y dosis de eritromicina en aves**

| Especie | Dosis | Indicación |
|---|---|---|
| **Premezcla de tiocianato de eritromicina** | | |
| Pollos | 100-200 ppm/ 7-14 días | Prevención de la coriza infecciosa |
| Pavos y pollos | 200-400 ppm<br>100-200 ppm | Tratamiento de la enfermedad crónica respiratoria<br>Profilaxis* |
| **Polvo soluble de fosfato de eritromicina** | | |
| Pollos | 15-40 mg/kg/día/7 días | Tratamiento de la enfermedad crónica respiratoria o coriza infecciosa |
| Pollos | 10-80 mg/día/ 5-7 días | Prevención de enteritis |

acumulativas en huevo. En el **cuadro 3.47** se mencionan los tiempos de retiro para la eritromicina propuestos por la EMEA.

## ❑ Oleandomicina

Pertenece a los macrólidos de 14 carbonos, aislado en 1954 a partir de *Streptomyces antibioticus*, su estructura es similar a la de la eritromicina pero contiene un acetato y una molécula epóxida en la posición ocho del anillo macrocíclico. Tiene un peso molecular de 687.87 Da y su fórmula condensada es $C_{35}H_{61}NO_{12}$. Es poco soluble en agua y asequible en metanol, etanol, butanol y acetona. Las sales comerciales son de clorhidrato y fosfato, las cuales son más fáciles de disolver en agua.




Fórmula estructural de la oleandomicina

### *Farmacodinamia*

Presenta propiedades bacteriostáticas y sólo en experimentos en concentraciones altas y en ciertas bacterias, en particular en grampositivas, llega a tener efecto bactericida. Su mecanismo de acción involucra la inactivación de dos enzimas a nivel ribosomal, a nivel de la peptidil-transferasa.

**Cuadro 3.47 Tiempo de retiro y MRL de eritromicina**

| Tiempo de retiro | Condiciones de dosificación | Tejido | MRL (µg/kg) |
|---|---|---|---|
| 2 días | 200 ppm | Hígado | 200 |
| 1 día | 100 ppm | Riñón | 200 |
| | | Grasa y piel | 200 |
| | | Músculo | 200 |
| | | Huevo | 150 |

### *Farmacocinética*

Es muy estable en medio ácido y se absorbe muy bien por vía oral, presenta una distribución amplia, con excepción del líquido cefalorraquídeo. Se elimina vía renal y biliar.

### *Indicaciones y dosis*

Su utilidad clínica está limitada al tratamiento de infecciones graves, resistentes a otros antibióticos. Sin embargo, en un estudio realizado en Alemania se encontró que de 36 promotores del crecimiento evaluados, el de mayor porcentaje de cepas resistentes fue la oleandomicina. Se puede considerar útil en infecciones causadas por microorganismos grampositivos. Se ha propuesto que en dosis de 10 a 20 ppm puede ser útil como promotor del crecimiento en el alimento de pollo de engorda, con un efecto similar a la oxitetraciclina, sin embargo cuando se evaluó la administración de 10 ppm de oleandomicina en diferentes premezclas, sólo mostró efectos de promoción del crecimiento en combinación con una dieta alta en proteína (23%) a las cuatro semanas, y a las siete semanas fue negativo su efecto. Se ha visto que cuando se administra como promotor del crecimiento a 20 ppm tiene un buen efecto en los parámetros de conversión alimenticia, siendo superior el efecto en macho que en hembras. Sin embargo, no presenta un resultado similar que el de la oxitetraciclina a la misma dosis y la suplementación de 5 g/ton no posee efecto positivo alguno.

### *Interacciones*

No se recomienda combinarla con tiamulina, tetraciclinas, fenicoles ni otros macrólidos pues actúan sobre la misma subunidad ribosomal. Se conoce una miopatía producida por la combinación de monensina-oleandomicina en animales tratados por más de tres días; en microscopio no presenta diferencias del mismo síndrome provocado por administración de la monensina-tiamulina.

### *Residuos*

Cuando se administra oleandomicina fosfato en aves en dosis de 100 000 UI/kg los residuos desaparecen del músculo en congelación (–18°C) en 90 días y de hígado en 300 días. La FDA acepta residuos de 0-0.3 mg/kg en carne y 0-0.1 mg/kg en huevo.

## ❑ Troleandomicina

La troleandomicina es un derivado sintético triacetilado de la oleandomicina, aunque es menos potente que ésta; es un macrólido de 14 átomos y, por lo demás, es muy semejante a la oleandomicina, excepto porque esta última produce con relativa frecuencia colestasis intrahepática. También se le denomina triacetil-oleandomicina. Su nombre químico es oleandomicina triacetato éster, tiene un peso molecular de 813.98 Da y su fórmula condensada es $C_{41}H_{67}NO_{15}$. Es insípida, tiene un pKa de 6.6 y es soluble en agua.

### *Farmacodinamia*

La acetilación que presenta la troleandomicina interfiere con suavidad con su interacción con la 23S ARNr. Determina su estructura porque el sitio de unión se encuentra en un canal, por lo que para algunos investigadores es sorprendente que pueda unirse a la proteína L22, la cual origina cambios estructurales dentro de los túneles induciendo un bloqueo del mismo, además del efecto bacteriostático común de los macrólidos.

### *Espectro*

No hay datos específicos; *in vitro* se comporta de manera similar a la eritromicina.

### *Indicaciones y dosis*

Su utilidad clínica está limitada al tratamiento de infecciones resistentes a otros antibióticos.

### *Interacciones*

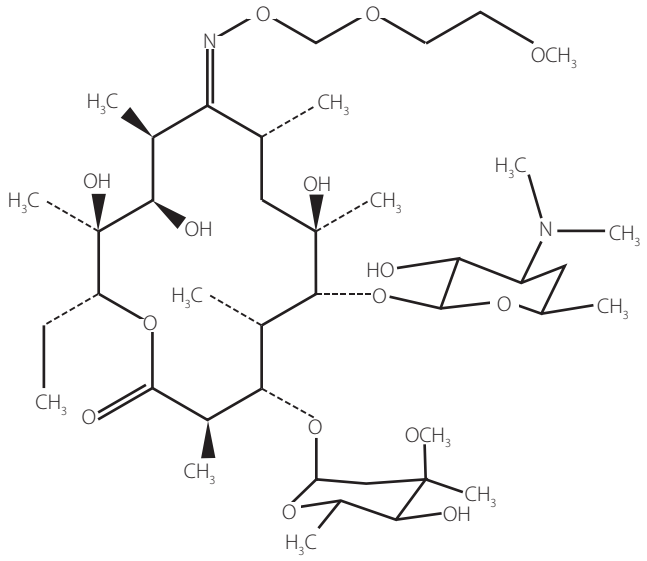
Como se ha mencionado antes los macrólidos, incluyendo troleandomicina, roxitromicina y eritromicina, inhiben la actividad catalítica de la CYP3A (encargada del metabolismo de muchos fármacos a nivel hepático) formando un metabolito P450·$Fe^{2+}$ inactivo, la potencia de inactivación de esta enzima en forma decreciente es troleandomicina > eritromicina > roxitromicina; por lo que se resume en la capacidad de deprimir el metabolismo de otros fármacos, lo cual puede originar serias interacciones medicamentosas al aumentar el tiempo de estancia de los fármacos en forma activa dentro del organismo.

## ❑ Roxitromicina

Es uno de los macrólidos de nueva creación, derivado de la eritromicina a la cual se le adiciona una cadena alifática. Es estable en medios ácidos por lo que no se destruye en estómago, buche ni molleja y se absorbe bien por vía digestiva. Se ha visto que *in vivo* posee actividad antibacteriana similar a la eritomicina, pero con una vida media de eliminación más larga y tiene mayor potencia.

### *Espectro*

Se ha visto que *in vitro* posee buena actividad contra *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Mycoplasma* sp, *Chlamidia* sp y *Haemophilus* sp; sin embargo, presenta una actividad variable contra: estreptococos β-hemolíticos, *Staphylococcus aureus*. Inhibe a muchas cepas a concentraciones de 0.4 μg/ml. La roxitromicina logra altas concentraciones intracelulares en los polimorfonucleares y



Fórmula estructural de la roxitromicina

macrófagos superiores a las extracelulares. Al mismo tiempo, aumenta las funciones de adhesividad, quimiotaxis, fagocitosis y lisis bacteriana.

### *Farmacocinética*

Tiene una biodisponibilidad del 50 y 60% en aves y al contar con una vida media mayor a la de la eritomicina le permite una administración cada 24 horas. Se distribuye en amplitud a todos los tejidos, alcanzando sus máximas concentraciones a nivel pulmonar, logrando ser de dos a 10 veces mayores a nivel alveolar que en plasma, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 86%. Se metaboliza en forma parcial en derivados decladinosil, O-dealkil y N-monodemetil; con un nivel de eliminación de más de la mitad de la roxitromicina sin metabolizar. Se pueden encontrar tanto los metabolitos como la roxitromicina sin metabolizar en heces y orina.

### *Indicaciones y dosis*

Se utiliza en forma empírica para el control de la micoplasmosis. No se ha establecido una dosis pero se puede iniciar con 150 y 300 ppm en el alimento, o 5 y 10 mg/kg en el agua.

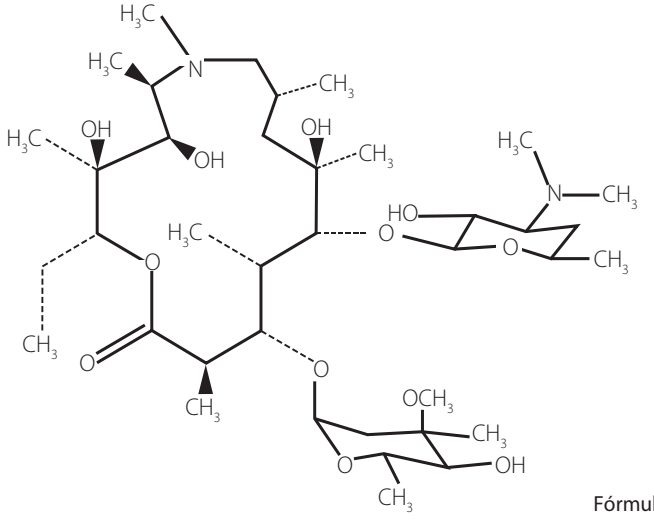
### *Residuos*

Se llegan a encontrar residuos hasta por 10 días.

## Macrólidos de 15 átomos

### ❑ Azitromicina

Derivado semisintético de la eritromicina, la azitromicina es un macrólido con 15 átomos de carbono cuya característica particular es que presenta un radical azálido. Es más estable que la eritromicina en medios ácidos. Al igual que claritromicina es lipofílica y posee una buena distribución, con una vida media prolongada. Logra concentraciones tisulares altas y eficaces incluso cuando el nivel sérico es menor a la CMI de microorganismos susceptibles. También se concentra en macrófagos y polimorfonucleares. Su eliminación es biliar y no se metaboliza casi en su totalidad. La azitromicina difiere de la claritromicina en que no interactúa con el sistema del citocromo P450.




Fórmula estructural de la azitromicina

*Farmacodinamia*

Se une a la peptidiltransferasa del ARNr 23S. Existen diferencias en cuanto a la afinidad y número de unión en los ribosomas, lo que determina la diferencia en la intensidad de su efecto, el cual puede ser bacteriostático o bactericida, e incluso en la acción que ejerzan en cuanto a las cepas bacterianas que han adquirido resistencia a otros macrólidos. Se concentra en el citoplasma de células fagocíticas y dicha concentración es varias veces superior a la plasmática, siendo esta característica lo que le permite llegar al sitio de infección por migración leucocitaria sin interferir con su actividad bactericida. Aunado a su efecto bacteriostático o bactericida, tiene un impacto antiinflamatorio, acción que se establece por la reducción en la liberación de las citocinas.

*Espectro*

Su actividad frente a los estafilococos es similar a la de la eritromicina. Las CMI se alcanzan con facilidad cuando el fármaco actúa en un medio alcalino (pH 8). Es más eficaz que la ertitromicina

frente a bacterias grampositivas y *Campylobacter* sp. Presenta buena actividad contra *Chlamydia* sp, *Mycoplasma* sp y *Mycobacterium avium*. Reporta un efecto preponderante de tipo tiempo-dependiente, con reacción posantibiótico de ocho horas o más.

### *Resistencia*

Como a la mayoría de los macrólidos, la resistencia a la azitromicina se debe a la producción inducida como constitutiva, de una enzima que metila los lugares de los ribosomas a los que se une la azitromicina; de ese modo se impide su unión a la subunidad 50S del ribosoma. Un segundo mecanismo de resistencia está mediado por una bomba de reflujo que impide a la azitromicina alcanzar su diana a nivel intracelular. La azitromicina presenta resistencia cruzada con cepas grampositivas resistentes a eritromicina, incluyendo *Enterococcus* sp y la mayoría de las cepas de estafilococos meticilina-resistentes. Se menciona que la azitromicina al no presentar en su estructura anillo β-lactámico, es activa frente a cepas de microorganismos productores de β-lactamasas. La resistencia bacteriana generada a macrólidos, no siempre es cruzada con azitromicina, ya que su mecanismo de acción presenta diferencias sutiles suficientes como para inactivarlo.

### *Farmacocinética*

Se ha utilizado en experimentos por VO ya sea en el agua de bebida o en el alimento, sin que la presencia de este último interfiera con su absorción. Los estudios de farmacocinética han demostrado niveles tisulares de azitromicina mucho más altos que los plasmáticos (hasta 50 veces la concentración plasmática máxima), lo que indica que la fijación tisular del fármaco es importante. Se han encontrado concentraciones altas de azitromicina en pulmones aun cuando los niveles en suero o plasma disminuyen por debajo de márgenes detectables. Las concentraciones tisulares llegan a ser hasta 100 veces mayores a las plasmáticas y en leucocitos de 200 a 300 veces mayores. Por ello es entendible que su efecto posantibiótico sea prolongado e importante. Se metaboliza en hígado por medio de la enzima CYP3A4. Presenta un ciclo enterohepático y sufre metabolismo de primer paso. Se han encontrado concentraciones muy altas de fármaco sin modificar en la bilis, junto con 10 metabolitos, formados por N- y O-desmetilación, por hidroxilación de la desoxamina y del anillo aglucona, o por hidrólisis del conjugado cladinosa. Estos metabolitos no parecen poseer actividad microbiológica. Se puede pensar en una dosis de 5 y 10 mg/kg/día.

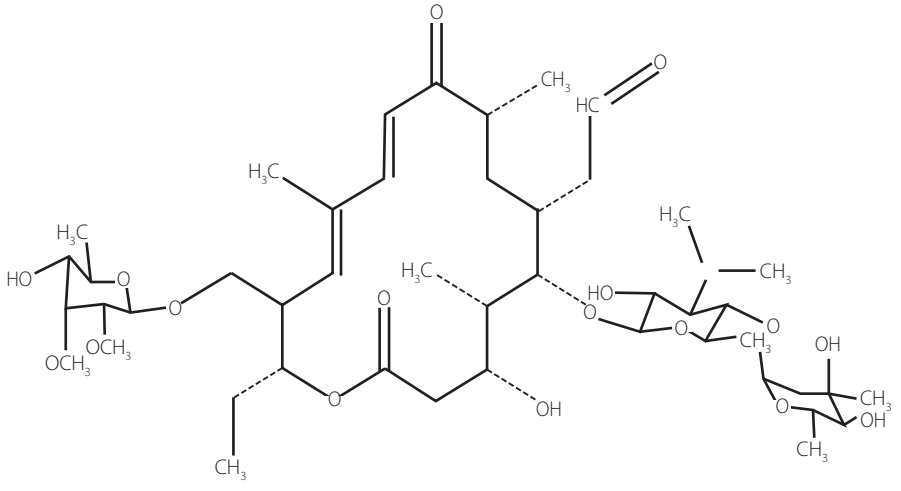
### *Efectos adversos*

Reporta menos efectos gastrointestinales que la eritromicina. Se ha descrito que el uso de otros antibióticos macrólidos en animales que reciben medicamentos metabolizados por el citocromo P-450 puede asociarse con un aumento en los niveles plasmáticos de estos últimos. Aunque estas interacciones no se han observado en los estudios realizados con azitromicina se recomienda tener precaución cuando se administren de manera simultánea.

## Macrólidos con 16 átomos

### ❑ Tilosina

La tilosina es un producto de fermentación de *Streptomyces fradiae* cuyos estudios sobre su origen lo ubican en el suelo de Tailandia y patentado por primera vez en 1965. La tilosina se convirtió muy rápido en el primer antibiótico de elección para el tratamiento de enfermedades provocadas por micoplasma en aves y cerdos. Este antibiótico tiene dos sales de uso en avicultura: el tartrato y el fosfato. El tartrato es la sal utilizada en particular contra micoplasmas en el agua de bebida; su absorción se considera adecuada por este medio. La tilosina es una mezcla de varias moléculas: factor A, la tilosina B (desmicosina), tilosina C (macrocina) y tilosina D (relomicina), que son productos metabólicos obtenidos también de *Streptomyces fradiae* y representan un promedio del 95% del compuesto, Estas características le dan la propiedad de ser un compuesto básico que posee cinco grupos hidroxilos de los cuales cuatro pueden ser acilados químicamente y se han obtenido hasta ocho derivados acilados: 3-acetiltilosina (II), 3-propioniltilosina (III), 4″ butiriltilosina (IV), 4″-isovaleriltilosina (V), 3-acetil-4″-butiriltilosina (VI), 3-acetil-4″-isovaleriltilosina (VII), 3-propionil-4″ butiriltilosina (VIII) y 3-propionil-4″-isovaleriltilosina (IX), donde las evaluaciones de estos derivados reportan que algunos de ellos poseen una mejor actividad antibacteriana tanto *in vitro* como *in vivo* frente a cepas resistentes a tilosina de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma gallisepticum*. La tilosina posee un anillo lactona macrocíclico de 16 átomos. Es un polvo de color blanco, tiene un pka de 7.1 y un peso molecular de 916.14 Da. En pH ácidos se degrada a desmicosina. Es soluble en agua, insoluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y éter. Se combina con minerales o ácidos orgánicos para producir sales más solubles como el tartrato y fosfato. La sal tartrato es soluble en agua, estable en medios ácidos; en sus formas inyectables contiene por lo regular un 50% de propilenglicol y tienden a la precipitación cuando se mezclan con otros fármacos y productos.




Fórmula estructural de la tilosina

### *Espectro*

Los micoplasmas aviares son muy sensibles al factor A. En general la tilosina es activa contra microorganismos grampositivos, con especial acción sobre *Mycoplasma gallisepticum*. También actúa sobre algunos gramnegativos. Por lo regular, los microorganismos resistentes a la tilosina también lo son a la eritromicina. Se menciona que poseen un efecto posantibiótico hasta por seis horas.

Entre las bacterias sensibles a la tilosina se encuentran: *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis*. Además actúa contra *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium* sp, *Clostridium* sp, *Haemophillus* sp, *Rickettsia* sp, y tiene efectos inhibitorios sobre *Eimeria tenella*.

En el **cuadro 3.48** se representan algunas CMI para la tilosina en los principales patógenos aviares y en bacterias que se utilizan con regularidad en sistemas de exclusión competitiva contra *Salmonella* sp.

### *Resistencia*

Los microorganismos desarrollan poca resistencia y, cuando llega a presentarse, ocurre sobre todo con *Staphylococcus aureus*, debido a un empleo indiscriminado de este antibiótico. En cuanto a *Mycoplasma gallisepticum* genera resistencia cruzada en forma variable con espiramicina, eritromicina, lincomicina y espectinomicina. (Véanse **cuadros 3.49** y **3.50**).

### *Farmacocinética*

La tilosina tartrato se absorbe fácil en el TGI, sobre todo a nivel de duodeno; el fosfato de tilosina presenta una menor absorción. La tilosina base se absorbe con rapidez por vía SC o IM. Al igual que la eritromicina, la tilosina tiene una buena distribución en tejidos y llega con velocidad a hígado, pulmones, tráquea, sacos aéreos, ovario, músculo y riñones, no teniendo buena distribución a LCR. Se ha reportado un volumen de distribución de 1.7 L/kg, excretándose en grandes cantidades a través de la bilis, lo cual provoca cuantías en ciegos, recto y heces. Después de administrarla a 10 mg/kg VO, se obtiene una $Cp_{máx}$ de 2.39 µg/ml, en una $T_{máx}$ de 2 h, no detectando fármaco a las 24 h. Las concentraciones máximas en pulmones se logran en la primera hora, siendo de 2.62 µg/ml y una $T_{1/2}$ de 2.07 h.

**Cuadro 3.48 CMI para tilosina**

| Patógeno | CMI (µg/ml) |
|---|---|
| *Mycoplasma gallisepticum* | 0.05-0.11 µg/ml |
| *Mycoplasma sinoviae* | 0.097-0.1 µg/ml |
| *Pasteurella multocida* | 25-50 µg/ml |
| *S. pyogenes* | 0.1-0.2 µg/ml |
| *S. aureus* | 0.39-1.59 µg/ml |

**Cuadro 3.49 Concentraciones mínimas inhibitorias para tilosina y eritomicina en bacterias utilizadas como promotores del crecimiento**

| | CMI (µg/ml) | |
|---|---|---|
| **Bacteria** | **Eritromicina** | **Tilosina** |
| *Bacteroides fragilis* 1 | 2 | 0.25 |
| *Bacteroides fragilis* 2 | 16 | 0.25 |
| *Bacteroides fragilis* 3 | > 256 | 0.25 |
| *Bacteroides fragilis* 4 | 256 | 256 |
| *Bacteroides distasonis* 1 | 256 | > 256 |
| *Bacteroides distasonis* 2 | >256 | > 256 |
| *Acinetobacter baumannii* 1 | >256 | 8 |
| *Acinetobacter baumannii* 2 | 256 | 8 |
| *Escherichia coli* | > 256 | 64 |
| *Enterococcus faecalis* 1 | > 256 | 2 |
| *Enterococcus faecalis* 2 | 32 | 0.5 |
| *Enterococcus faecalis* 3 | 0.5 | 1 |
| *Enterococcus faecalis* 4 | 32 | 0.5 |
| *Enterococcus avium* 1 | 256 | 0.25 |
| *Enterococcus avium* 2 | 32 | 0.25 |
| | 128 | |

Cuando se administra vía oral en dosis de 25, 100 o 250 mg/kg (tilosina tartrato) se encuentran las concentraciones máximas en orina a las dos y cuatro horas (100 µg/L para la dosis de 25 µg/kg y 1 400 mg/L para la dosis de 250 mg/kg). El pico máximo de concentraciones en heces se da a las ocho horas y varía de 300 a 2 000 µg/g. La tilosina es menos disponible que la tiamulina. En otro estudio en dosis de 10 mg/kg se obtuvo una F de 30 y 34% , una $T_{1/2\,\beta}$ de 0.52 h y un Vd de 0.69 L/kg, con una Cl de 5.30 ± 0.59 ml/min/kg. En la dosificación oral el Vd es similar al IV, de 0.85 L/kg, con una $T_{1/2\,\beta}$ de 2.07 h (cuatro veces mayor a la de la vía IV) y una Cl de 4.40 ± 0.27 ml/min/kg, y obteniendo una $T_{máx}$ de 1.5 h. Al administrar 50 mg/ave de tilosina tartrato VO se encuentran niveles de tilosina activa a las 0.5 h y el $Cp_{máx}$ de 4 µg/ml a las dos horas, disminuyendo a valores no detectables en 24 horas.

**Cuadro 3.50 Resistencia contra *Mycoplasma gallisepticum* de tetraciclinas, espiramicina, enrofloxacina y lincomicina-espectinomicina**

| | CMI (µg/ml) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Rango** | **Tetraciclina** | **Tilosina** | **Espiramicina** | **Enrofloxacina** | **Lincomicina-espectinomicina** |
| Rango | 0.125-4 | 0.125-2 | 1-4 | 125-0.5 | 250-1 |
| $CMI_{50}$ | 0.296 | 0.292 | 1.583 | 0.203 | 0.521 |
| $CMI_{90}$ | 0.533 | 0.525 | 2.850 | 0.365 | 0.938 |

*Indicaciones y dosis*

La sal tartrato presenta una mejor absorción intestinal cuando se administra en agua de bebida y la sal fosfato se usa en premezclas por presentar una mayor estabilidad, aunque las dosis deben aumentarse. Para aplicarla por vía IM o SC es mejor el tartrato, a pesar de que puede provocar irritación y dolor temporal en la zona de aplicación. En problemas por micoplasmas se recomienda a una dosis de 0.5 g/l del agua de bebida, durante el tiempo necesario. En el alimento se recomienda una dosis de 100 g a 1 kg/ton. Se ha administrado tilosina previa vacunación contra *M. gallisepticum*, encontrando que las aves desarrollan igual inmunidad que sin la administración de tilosina, sin embargo las aves mejoran su conversión alimenticia. En aves de postura se ha dado en concentraciones de 500 mg por litro de agua durante tres días; en tratamientos de enfermedades respiratorias y enteritis necrótica, esta dosis corresponde a 75 mg/kg/día. De manera adicional se ha administrado en premezclas en concentraciones de 1 100 mg/kg de alimento por cinco y hasta siete días. En el **cuadro 3.51** se representan las concentraciones mínimas inhibitorias de varios antibacterianos utilizados como promotores del crecimiento contra *Clostridium perfringens* aislados en aves y pavos. En el **cuadro 3.52** se relacionan las dosis recomendadas para tilosina en aves.

El fosfato en aves de postura se ha usado para recuperar la postura en tratamientos mensuales de siete días a 440 ppm o a 50 ppm como promotor de la postura de manera continua. En reproductoras positivas a microplasma se usan también choques mensuales de cinco a siete días desde 440 hasta 1 000 ppm.

*Efectos adversos*

Se considera un fármaco más o menos seguro, su margen de certidumbre es muy amplio; en esta especie las dosis máximas son de 2.1 g/kg de tilosina base, de 5.4 g/kg por VO de tilosina tartrato

**Cuadro 3.51 Concentraciones mínimas inhibidoras de varios antibacterianos utilizados como promotores del crecimiento contra *Clostridium* sp**

| | Aislamientos de pollo | | | Aislamientos de pavo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Compuesto | $CMI_{50}$ (µg/ml) | $CMI_{90}$ (µg/ml) | Dosis en el alimento (ppm) | $CMI_{50}$ (µg/ml) | $CMI_{90}$ (µg/ml) | Dosis en el alimento (ppm) |
| Avilamicina | 0.5 | 0.5 | 2.5-20 | 0.25 | 0.25 | 2.5-20 |
| Avoparcina | 0.13 | 0.13 | 5-40 | 0.25 | 0.25 | NA |
| Bacitracina | 2.56 | >256 | 4.5-5.5 | 8 | 16 | 2.4-55 |
| Lincomicina | 64 | >256 | 2.2-4.5 | 16 | >256 | NA |
| Monensina | 1 | 1 | 100-121 | 1 | 1 | 60-100 |
| Narasina | 0.25 | 0.5 | 60-80 | 0.25 | 0.25 | NA |
| Penicilina | 0.13 | 0.25 | 2.8-55 | 0.06 | 0.13 | 2.8-55 |
| Tilmicosina | 2 | 4 | NA | 2 | 256 | NA |
| Tilosina | 2 | 2 | 4.5-55 | 2 | 256 | NA |
| Virginiamicina | 2 | 16 | 5.5-22 | 2 | 16 | 11-22 |

**Cuadro 3.52 Dosificación de tilosina en aves**

| | | |
|---|---|---|
| **Premezcla de fosfato de tilosina** | | |
| Pollos | Promotor del crecimiento<br>Tratamiento de la enfermedad crónica respiratoria en:<br>-gallinas de postura<br>-pollo de engorda<br>-pollos de reemplazo | 4-50 ppm<br><br>20-50 ppm<br>0.8-1 kg/ton<br>1 kg/ton/24-48 h |
| **Tilosina tartrato** | | |
| Pavos y pollitos de 1 día-4 semanas | Preventivo contra micoplasmosis | 0.55 g/L |
| Codornices | Metafiláctico | 0.63 g/L |
| Aves | Desinfección para disminuir *M. gallisepticum* en la cama de las aves<br>Para reducir el número de oocistos de *Eimeria tenella* | 55 ppm<br><br>400-800 ppm en el alimento |

y por vía IM se requiere de una dosis mayor a 220 mg/kg/día /más de 30 días para que se observen efectos neurológicos. Por vía IM o SC cualquiera de las sales puede inducir inflamación y dolor en el sitio de aplicación. Se ha visto que la tilosina da falsos positivos en la elevación de algunos valores del perfil hepático (ALT y AST).

### *Interacciones*

Se da una adición del efecto en las administraciones con dihidroestreptomicina ya que la tilosina actuará en contra de micoplasma y otras bacterias sensibles y la dihidroestreptomicina contra bacterias como *Escherichia coli y* otros anaerobios gramnegativos.

### *Tiempo de retiro*

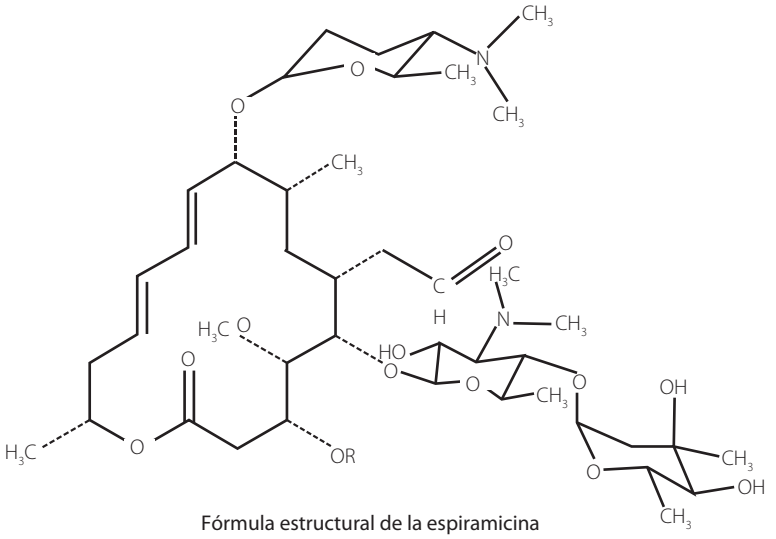
Se da un tiempo de retiro de cinco días, en dosificaciones de 800 a 1 000 ppm, y se reporta un ADI de 50 mg/kg/día. (Ver **cuadro 3.53**.)

**Cuadro 3.53 LMR de tilosina y su residuo tilosina A en aves según la EMEA**

| Tejido | LMR de tilosina |
|---|---|
| Músculo | 100 µg/kg |
| Grasa + piel | 100 µg/kg |
| Hígado | 100 µg/kg |
| Riñón | 100 µg/kg |
| Huevo | 200 µg/kg |

## ❑ Espiramicina

Es un macrólido, producto de la fermentación de *Streptomyces ambofaciens*. Es suave, soluble en agua y en gran parte de los solventes orgánicos. Tiene un pKa de 8.2. Sus sales adipato y embonato son las de menor toxicidad ($DL_{50}$ adipato = 3 000 mg/kg). Se metaboliza a neoespiramicina por medio de hidrólisis y por conjugación. Este metabolito presenta un 80% de actividad antibacteriana en comparación con la espiramicina. Tiene una estructura química especial que le confiere una mínima resistencia cruzada con otros macrólidos.




Fórmula estructural de la espiramicina

### *Farmacodinamia*

Bloquea la síntesis proteica a nivel ribosomal interfiriendo con la enzima peptidil transferasa. Además de esto posee una miasacarosa que le confiere mayor actividad contra enterobacterias. Se une de manera progresiva y con firmeza a varios tejidos, lo que le permite alcanzar niveles intracelulares con un efecto bacteriostático primero y bactericida después, superior a otros macrólidos. Al igual que los demás macrólidos llega al interior de macrófagos polimorfonucleares contribuyendo al proceso de acumulación de espiramicina en el sitio de infección.

### *Espectro*

Es activa contra bacterias grampositivas y ricketisas. En aves se le utiliza también como promotor del crecimiento, aunque en muchos países no se le acepta como tal por presentar tiempos de retiro largos. Al igual que buena parte de los macrólidos presenta resistencia cruzada con la eritromicina. La CMI contra *Mycoplasma sinoviae* en cepas control y de campo son de 0.312 a 0.625 µg/ml, las cuales se logran con facilidad en los tejidos.

### *Farmacocinética*

Al administrarse por VO se absorbe por completo y se distribuye a la mayoría de los tejidos concentrándose más en hígado, pulmones, oviducto, huevo, riñones, ganglios, intestino y bilis. La presencia de alimento no modifica su biodisponibilidad. Su acumulación en macrófagos le proporciona un efecto posantibiótico (EPA) prolongado no correlacionado con la concentración plasmática. Después de su absorción, una porción del fármaco se convierte a neoespiramicina por acción del ácido gástrico, pero su actividad antibacteriana no difiere. La espiramicina se metaboliza a neoespiramicina por medio de una hidrólisis y fragmentación de las cadenas de micarosa, seguida de una conjugación del aldehído con L-cisteína que forma ácidos carboxílicos tiazolidona, identificados como los principales metabolitos polares. Se metaboliza en el hígado, se elimina en particular en bilis y sólo el 3% en orina. Se une en un 62.2% a proteínas plasmáticas.

### *Indicaciones y dosis*

Se utiliza por lo común en el control de infecciones por *Mycoplasma* sp en dosis de 100 y 200 mg/kg por más de 30 días. Como promotor del crecimiento la dosis es de 10 ppm, aunque es prudente evitar esta aplicación por la posible generación de resistencias y la persistencia de residuos. Las aves tratadas con este antibiótico muestran mejor ganancia de peso, marcada reducción de la mortalidad y eliminación de las lesiones causadas por micoplasma. Con 100 y 200 µg/kg, la espiramicina muestra una activa penetración en los tejidos del oviducto de las gallinas ponedoras, logrando concentraciones en la albúmina del huevo de 1 a 20 µg/ml, razón por la cual está indicada para la prevención de la transmisión vertical del micoplasma. Sin embargo, se deberá tener especial cuidado con los residuos cuando se tratan gallinas ponedoras de huevo para plato, ya que se acumula en grandes cantidades tanto en la clara como en la yema.

### *Interacciones*

El adipato de espiramicina se encuentra en combinación con flumetasona, neomicina, cloxacilina, oxitetraciclina, etc., mismas que no interfieren en su eliminación.

### *Efectos adversos*

Reduce la espermatogénesis e induce atrofia testicular. No se ha reportado teratogenicidad ni genotoxicidad.

### *Residuos y tiempo de retiro*

En aves la administración de 300 mg/kg de alimento da concentraciones de 0.02 ppm en músculo a los ocho días. Al administrar 0.8 g/L de espiramicina en agua de bebida por tres días, los residuos

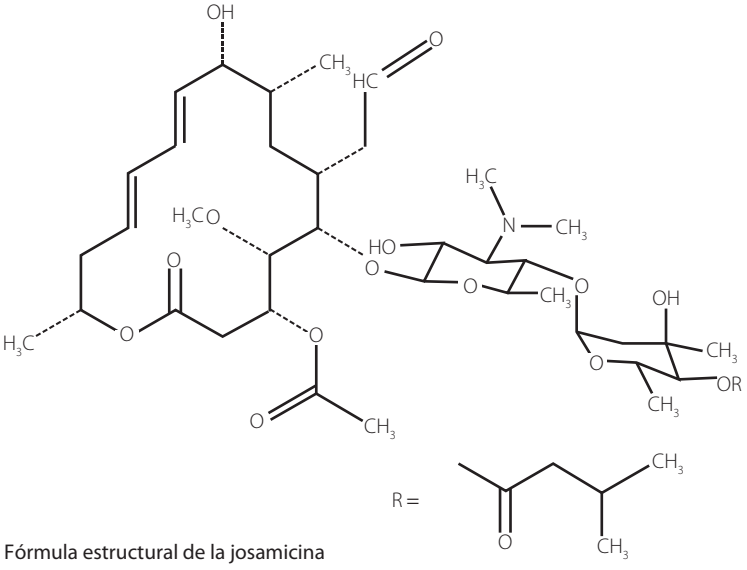
**Cuadro 3.54 LMR de espiramicina según la EMEA**

| Tejido | LMR de espiramicina y neoespiramicina |
|---|---|
| Músculo | 200 µg/kg |
| Hígado | 400 µg/kg |
| Grasa + piel | 300 µg/kg |

se encuentran por debajo de los límites permitidos después de 10 días, a excepción del hígado en el cual todavía mantiene concentraciones de 400 ppm. Tiene un factor de seguridad de 140 mg/kg/día y un ADI de 50 ppb según la EMEA. (Véanse **cuadros 3.54** y **3.55**).

## ❒ Josamicina

Es un antibiótico macrólido, aislado en Japón en 1964, a partir de una cepa de *Streptomyces narvonensis*, variedad *josamyceticus*. Su nombre químico es leucomicina V3-acetato 4B-(3-metilbutanoato). Se le conoce también como leucomicina A3, su fórmula condensada es $C_{42}H_{69}NO_{15}$, tiene un peso molecular de 828.01 Da y un pKa de 7.1, soluble en metanol, etanol, acetona y cloroformo. Se considera de mayor actividad anibacteriana y antimicoplásmica que la eritromicina.




Fórmula estructural de la josamicina

### *Farmacodinamia*

Se une a la subunidad ribosomal 50S donde produce inhibición de la síntesis proteica por medio de un bloqueo de la unión del ARNt con los complejos ribosomales impidiendo la polimeración de la fenilalanina. Posee un efecto bacteriostático, sin embargo a concentraciones elevadas presenta un

**Cuadro 3.55 Residuos (µg/g) de espiramicina en aves dosificadas 7 días a razón de 400 ppm**

| Muestra | Concentraciones |
|---|---|
| Sangre | 0.11 + 0.01 |
| Hígado | 14.48 + 1.42 |
| Ovario | 0.65 + 0.14 |
| Oviducto | 4.14 + 0.72 |
| Yema | 0.32 + 0.05 |
| Albúmina | 0.42 + 0.08 |

impacto bactericida. Al igual que los otros macrólidos es inmunoestimulante, induciendo la activación y quimiotaxis de los polimorfonucleares y macrófagos.

### *Espectro*

Al igual que todos los macrólidos actúa en particular contra bacterias grampositivas y algunas gramnegativas, micoplasmas y clamidias. También son susceptibles *Streptococcus* sp, *Staphylococcus aureus* y *Bacteroides fragilis*.

### *Farmacocinética*

La josamicina se absorbe de inmediato por vía oral logrando concentraciones altas en menor tiempo que la eritromicina. La sales de josamicina base y propionato tienen buena absorción por vía GI. Presenta una cadena glicosídica que le confiere protección contra ácidos digestivos. La biodisponibilidad después de su administración VO e IM es de 35 y 28%, respectivamente. Las concentraciones pulmonares y de las paredes de los sacos aéreos llegan a ser hasta dos veces las alcanzadas en el plasma. El Vd es de 2.8 L/kg y su tasa de depuración es, en promedio, de 12 ml/kg/h. En dosis de 500 mg se alcanza una $Cp_{máx}$ de 0.65-1 µg/ml; el 40% de la dosis se metaboliza en hígado. Se han identificado por lo menos cuatro metabolitos (hidroxilados y deisovaléricos) los cuales tienen muy poca actividad antibacteriana. Se elimina con más seguridad por la bilis y presenta un ciclo enterohepático.

### *Indicaciones y dosis*

Es bacteriostática o bactericida dependiendo de la dosis y el germen involucrado. Es potable y puede administrarse en el agua de bebida o alimento para la prevención y tratamiento de infecciones por micoplasmas como sinusitis, sinovitis y artritis, además de presentar un buen efecto terapéutico en la enfermedad crónica respiratoria. En pollos de un día de nacidos se recomienda una dosis de 20 mg/kg durante cinco días; dosis menores generan una respuesta mucho menos clara.

*Efectos adversos*

El efecto tóxico más común es la diarrea. A diferencia de la eritromicina, la josamicina genera un leve o nulo efecto sobre la actividad contráctil de estómago e intestino delgado; en este sentido, la josamicina induce menores signos de alteración gastrointestinal que la eritromicina. La josamicina tiene el potencial de lograr un incremento significativo de los valores plasmáticos de fármacos que se biotransforman en el sistema microsomal hepático y aumenta las cifras de las pruebas de funcionamiento hepático.

*Interacciones*

Se han realizado combinaciones complementarias con trimetoprim contra *Escherichia coli*, *Mycoplasma* sp y *Salmonella* sp.

*Tiempo de retiro*

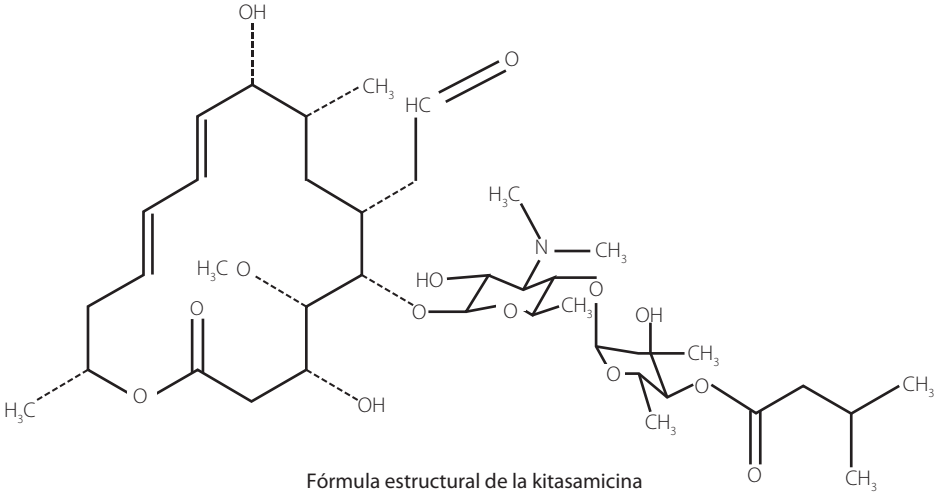
Se llegan a encontrar residuos en pulmón e hígado por arriba de los LMR a las 72 h, pero a los cuatro días no se localizan residuos en tejidos.

## Otros macrólidos

### ❑ Kitasamicina

*Farmacocinética*

Con dosificaciones de 20 mg/kg PO se logran $Cp_{máx}$ de 1.8 a 2.2 µg/ml a las 2 h con una $T_{máx}$ de 1.2 h.




Fórmula estructural de la kitasamicina

*Indicaciones y dosis*

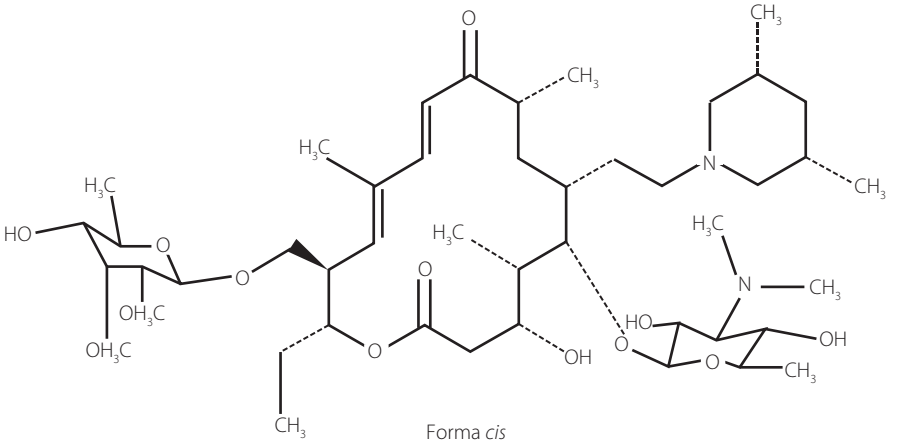
Se utiliza en el tratamiento y profilaxis de enfermedades respiratorias provocadas por micoplasmas en dosis de 500 ppm en el alimento.

*Tiempo de retiro*

La dosis de 500 ppm en el alimento durante 14 días, sólo generan residuos en hígado (700 ppb) con un día de retiro.

## ❑ Tilmicosina

Macrólido semisintético modificado obtenido a partir de cambios químicos en la desmicosina. Es poco soluble en agua y en *N*-hexano, con un pKa de 7.4. Es un polvo blanco amorfo. La tilmicosina es el macrólido de más reciente introducción al mercado aviar.




Fórmula estructural de la tilmicosina

*Espectro*

Tiene una actividad antibacteriana y antimicoplásmica, semejante a las de eritromicina y tilosina. La mayoría de las enterobacterias son resistentes. (Ver **cuadro 3.56**).

Se concentra en tejido pulmonar logrando también altas concentraciones dentro de macrófagos pulmonares a quienes activan en sus funciones fagocitarias; por ello su principal indicación es para el tratamiento de enfermedades respiratorias, utilizando 75 mg/L. Se ha demostrado una buena absorción oral, ya que los niveles del antibiótico detectados en los pulmones y sacos aéreos a las seis horas, posterior a la administración, son superiores a la mayoría de los patógenos sensibles, en particular *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae*. La dosis promediada de tilmicosina

**Cuadro 3.56 Enterobacterias resistentes a la tilmicosina y bacterias sensibles**

| Patógeno | CMI |
|---|---|
| *Pasteurella haemolytica* | 3.12 µg/ml |
| *P. multocida* | 6.25 µg /ml |
| *Staphylococcus aureus* | 0.78 µg/ml |
| | 3.12 µg/ml |
| | 0.024 µg/ml |
| *Clostridium perfringens* | 3.12 µg/ml |
| *E. coli* | 50 µg/ml |
| *Mycoplasma* sp | 0.097 µg/ml |

por el consumo de agua promedio es de 15 y 20 mg/kg/día. Como otros macrólidos, este producto se elimina por la bilis. El tratamiento debe contemplarse como metafiláctico y no terapéutico. Cuando se dosifica VO en dosis de 50 mg/kg se observa una eliminación sérica y pulmonar lenta, con una $T_{1/2}$ de 30.18 h para suero y de 75.74 h; esto es seis veces mayor para pulmones que para suero, con una $T_{máx}$ de 4.66 y 17.18 horas, respectivamente. El $VD_{AUC}$ es de 1.0 L/kg, indicativo de una buena distribución tisular y presenta una depuración plasmática y pulmonar lenta. Se metaboliza en hígado y se producen compuestos desmetilados. Su principal vía de eliminación son las heces. En el **cuadro 3.57** se representan las CMI *in vivo* para tilmicosina.

### *Indicaciones y dosis*

Para el tratamiento contra *Mycoplasma gallisepticum* se utilizan dosis de 40 y 50 mg/L de agua/tres y cuatro días. La dosis letal 50 ($DL_{50}$) es de 800 mg/kg. Es cardiotóxica en todas las especies al aplicarse por vía parenteral. Evaluaciones *in vivo* demuestran que la tilmicosina dosificada en agua de bebida en dosis de 50, 75 y 100 mg/L durante cinco días producen una excelente protección en aves infectadas de *Mycoplasma gallisepticum*, y la ganancia diaria de peso mejora con la dosis más alta; asimismo, la tilmicosina en las tres dosis reduce la incidencia y severidad de las lesiones en sacos aéreos por dicho patógeno.

### *Interacciones*

Se han realizado combinaciones con enrofloxacina, ampicilina, sulfametazina, trimetoprim-sulfadiazina (1:19), eritromicina, lincomicina, espectinomicina, lincomicina-espectinomicina (1:8), tilmicosina, y tetraciclina siendo las combinaciones con enrofloxacina y con ceftiofur las que presentan las mejores actividades antibacterianas cuando se aplican junto con tilmicosina.

### *Tiempo de retiro*

La Agencia Europea de Medicamentos ha establecido un NOEL de 0.4 mg/kg/día y un ADI de 0.04 mg/kg o 40 µg/kg/día. El tiempo de retiro es de nueve días.

**Cuadro 3.57 CMI de tilmicosina *in vitro***

| AVES | |
|---|---|
| **Patógeno** | **$CIM_M$** |
| *Mycoplasma gallisepticum* | 0.025 |
| *M. synoviae* | 0.05 |
| *Ornithobacterium rhinotracheale* | 0.03 |
| *Pasteurella multocida* | 0.06 |
| *Staphylococcus aureus* | 1 |
| *Clostridium perfringens* | 2 |
| *E. coli* | >32 |
| *Salmonella typhimurium* | >32 |

## ❑ Lincosamidas

Son antimicrobianos con un espectro moderado que tienen actividad contra bacterias grampositivas, anaerobios y micoplasmas, pero en comparación con los macrólidos son menos eficaces contra gramnegativas. (Ver **cuadro 3.58**.)

Dichas lincosamidas son bases débiles y liposolubles en un medio con un pH de 7.4-7.6. Las principales lincosamidas conocidas en medicina veterinaria son la lincomicina y la clindamicina; de éstas la más utilizada en avicultura es la lincomicina. En el **cuadro 3.59** se representan las características generales farmacológicas de la lincomicina y clindamicina.

### *Farmacodinamia*

Las lincosamidas (lincomicina y su derivado clorado, clindamicina) tienen un efecto bacteriostático; inhiben la síntesis proteica por medio de la unión con la subunidad ribosomal 50S, evitando la síntesis de péptidos de cadena larga.

**Cuadro 3.58 Actividad antibacteriana de las lincosamidas**

| Bacterias susceptibles | Bacterias resistentes |
|---|---|
| *Bacillus* sp | *Mycobacterium* sp |
| *Staphylococcus* sp | *E. coli* |
| *Streptococcus* sp (excepto *faecalis)* | *Klebsiella* sp |
| *Campylobacter* sp | Enterobacterias |
| *Clostridium perfringens* | *Proteus* sp |
| Micoplasmas | *Pseudomonas* sp |

**Cuadro 3.59 Características generales farmacológicas de la lincomicina y clindamicina**

| Medicamento | Forma química/ estabilidad | Farmacocinética y residuos | Espectro | Dosis mg/kg/día | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Lincomicina (lincosamida [relacionada con macrólidos]). | Liposol. Básica (pka 7.6). Sal hidrosol. HCl (1:1.11) | $T_{máx}$ = 1.5h; F. oral = 30% o menos; distribución Intracelular. Concentración tisular 8 veces superior a la plasmática | Anaerobios grampositivos y gramnegativos, Clamidias. Con espectinomicina buen efecto vs. *Pasteurella* sp, *E. coli*, *Mycoplasma* sp | 10 mg/kg/día por 3-5 días en agua; 8-10 en alimento. 100-400 ppm en el alimento. En aerosol 250 mg/m$^3$ | Resistencia cruzada con macrólidos. Sinergia con espectinomicina. Inútil combinar con macrólidos, florfenicol, tianfenicol, activa macrófagos alveolares |
| Clindamicina (derivado clorado) | Reacción básica. Sal HCl hidrosoluble | Ts = 1.0h; F. oral = 40% o más; distribución intracelular. Concentración pulmonar 7 veces superior a la plasmática | Anaerobios grampositivos y gramnegativos, Clamidias. Con espectinomicina, buen efecto vs. *Pasteurella* sp., *E. coli*, *Mycoplasma* sp | 10 mg/kg/día por 3-5 días en agua; 8-10 en alimento. 100-400 ppm en el alimento. En aerosol 250 mg/m$^3$ | Resistencia cruzada con macrólidos. Sinergia con espectinomicina. Inútil combinar con macrólidos, florfenicol, tianfenicol, activa macrófagos alveolares |

### *Farmacocinética*

Presentan una absorción rápida del TGI aunque es más biodisponible la clindamicina. Tienen buena distribución a tejidos, incluyendo hueso, articulaciones y tejido respiratorio, sin embargo no presenta penetración a LCR. Se metabolizan en el hígado y se eliminan en general por orina y bilis.

### *Efectos adversos*

El uso de este tipo de fármacos puede alterar el equilibrio entre los microorganismos provocando una sobrepoblación de *Clostridium* sp (sobre todo *Clostridium difficile*) o *Salmonella* sp y generan la aparición de microorganismos resistentes.

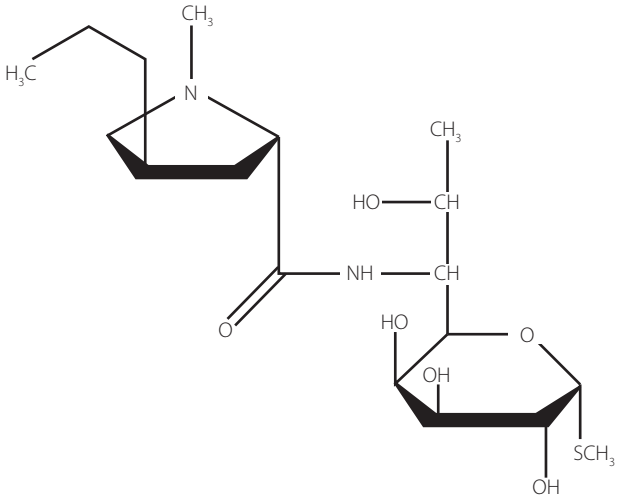
### *Interacciones*

La lincomicina y clindamicina tienen efectos complementarios con espectinomicina.

## ❑ Lincomicina

La lincomicina es un antibiótico producido por *Streptomyces lincolnensis* variedad lincolnensis, descubierta en 1950 e introducida al mercado veterinario hasta 1967. En 1970 se comenzó a comercializar para premezclas de aves y cerdos y en 1976 como promotor del crecimiento. Su espectro de acción es en particular contra bacterias grampositivas y muestra actividad contra micoplasma, pero con una potencia inferior a la tiamulina y tilosina. Es común su uso en combinación con otros

antibacterianos como espectinomicina y sulfadimidina. Es una base débil con un pka de 7.6. Hidrosoluble, poco soluble en acetona y estable en ácidos. Posee varias sales semisintéticas, entre las cuales destacan la sal clorhidrato y otros derivados como el palmitato y el fosfato de clindamicina. La fórmula condensada del clorhidrato de lincomicina es $C_{18}H_{34}N_2O_6 \cdot HCl\ H_2O$. Es un polvo blanco-cristalino, de olor suave, aunque también puede ser inodoro. Es estable aun cuando entre en contacto con el aire y la luz. La lincomicina inyectable es de un color claro, aunque también la hay incolora con un olor ligero en solución. Debe mantenerse en lugares con una temperatura menor a los 40°C de preferencia entre los 15 y 30°C.




Fórmula estructural de la lincomicina

### *Resistencias*

Llegan a generarse resistencias cruzadas con macrólidos y clindamicina así como con las estreptogramíneas. La resistencia se da por una modificación del sitio de unión de la lincomicina. En especial se da una metilación en la subunidad RNA de la unidad ribosomal 50S y esto induce cambios estructurales en la subunidad 23S. El gen que provoca estos cambios es plásmido mediado o codificado por transposones. De manera adicional se puede dar una activación enzimática en la cual la lincomicina es convertida en un metabolito, el 3-(5′-adenilato).

### *Espectro de acción*

El espectro antibacteriano de la lincomicina es similar al de la eritromicina y quizá también parecido al de las penicilinas G y V, ya que posee gran actividad contra bacterias grampositivas (en las cuales se acumula en niveles altos) y bacterias anaerobias. Posee una baja o nula actividad contra la mayoría de las bacterias gramnegativas, en las cuales no logra acumularse ni llegar a concentraciones

inhibitorias. Se ha demostrado que es de gran eficacia contra *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp (excepto *Streptococcus faecalis*), *Leptospira* sp y *Mycoplasma* sp. Se utiliza con buenos resultados en el control de enteritis necrótica en aves (*Clostridium perfringens*). En una prueba realizada en pollos de engorda se obtuvo un mejor control de la enteritis necrótica y una mejoría en el porcentaje de control de coccidias, además de una mejor conversión alimenticia en los animales medicados a 100 y 200 ppm. Se utiliza también como coadyuvante contra la micoplasmosis aviar en dosis variables de 100 a 400 ppm, ya sea sola o con espectinomicina.

### *Farmacocinética*

Los estudios de farmacocinética de lincomicina en aves son escasos; sin embargo, hay muchas disertaciones clínicas que la sustentan. La lincomicina tiene una absorción de sólo el 35% cuando se compara con la clindamicina, cifra que corresponde a investigaciones de farmacología humana y con base en la cual se considera que la absorción oral es más limitada en aves. Otras observaciones en humanos informan biodisponibilidad oral del 25 y 50%. La lincomicina se usa asociada con la espectinomicina, pero este antibiótico también tiene una escasa absorción (7%), así que permanece en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral. La lincomicina marcada con carbono 14, en pollos, simulando una dosis de 1 mg/animal/día, vía oral, por 35 días, presentó un 75% de la dosis radiométricamente detectada en las heces, entre uno y tres días después de dosificado. Esto demuestra la limitada absorción oral de la lincomicina y quizá esta mínima absorción hace que la clindamicina, otra lincosamida, se use más a menudo en humanos y en perros, que la misma lincomicina. Al comparar la actividad de 25 mg/kg de tiamulina y 20 mg/kg de lincomicina por cinco días en animales infectados en tratamientos experimentales con *Brachyspira pilosicoli* se vio que ambos tratamientos fueron efectivos. Asimismo al comparar dietas con 0 y 4 mg/kg de lincomicina se detectó que la ganancia de peso fue de 2 396 contra 2 305 g, y la conversión alimenticia de 1.81 *vs*. 1.88. Cuando a estos mismos animales se les revacunó contra *Newcastle* el grupo tratado con lincomicina presentó una mejor respuesta inmune. La absorción de la lincomicina se afecta por la presencia de alimento en el estómago. Sus principales metabolitos son *N*-desmetil, lincomicina sulfona y lincomicina sulfóxido, entre 16 metabolitos identificados. Considerando un efecto posantibiótico eficiente se puede extender la redosificación a cada 10 y 12, y aunque se ha usado el doble de la dosis cada 24 h, el efecto es mejor cuando se distribuye durante el día.

### *Indicaciones y dosis*

Se recomienda una dosis de 2 a 4 mg/kg en alimento como promotor y de 10 a 50 mg/kg en agua de bebida para efecto terapéutico. En premezcla para el control de enteritis necrótica se usan de 2 a 8 ppm y en polvo soluble en agua de bebida en tratamientos de enteritis necrótica de 15 a 20 mg/litro/siete días. Se da un antagonismo con eritromicina por lo que no es recomendable esta mezcla de antibacterianos.

### *Interacciones*

La combinación de lincomicina con espectinomicina (1:2) se ha usado en aves con problemas de micoplasmosis y complicaciones por *Escherichia coli*, a razón de 200 ppm durante las primeras semanas de vida o bien con dosis de 300-400 ppm en aves pesadas.

### *Tiempo de retiro y residuos*

Se recomienda evitar su empleo en gallinas de postura en producción y en aves de engorda próximas a sacrificio, desde 48 h antes de ser sometidas. Su ADI es de 0-0.03 mg/kg y el NOEL 1.5 mg/kg en el **cuadro 3.60** se dan los LMR indicados por la EMEA. Se maneja un periodo de siete días de retiro en aves de carne, no se permite su uso en aves de postura, sin embargo se han encontrado residuos en huevo por más de tres días posmedicación.

## ❑ Clindamicina

La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina de efecto bacteriostático, sin embargo presenta secuelas bactericidas en altas concentraciones contra algunas cepas de *Staphylococcus* sp y *Streptococcus* sp. Al igual que la lincomicina actúa inhibiendo la síntesis de proteínas al unirse con la subunidad ribosomal 50S. Su fórmula condensada es: $C_{18}H_{33}CIN_{2O5}$ ·HCl y se presenta en un polvo blanco o casi blanco, cristalino. Su pka es de 7.6. Es soluble en agua, dimetilformamina y metanol, de respuesta soluble moderada en alcohol y casi insoluble en acetona.

### *Espectro*

Al igual que la lincomicina su espectro incluye *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp y micoplasmas, así como a algunas bacterias anaerobias como *Bacteroides* sp, *Fusobacterium* sp y *Clostridium* sp. La clindamicina tiene mayor actividad contra bacterias anaerobias que la lincomicina.

### *Farmacocinética*

La clindamicina presenta mejor absorción en el TGI que la lincomicina, además de que no se ve afectada por la ingestión de alimento. Con buena penetración al aparato respiratorio, en SN es limi-

**Cuadro 3.60 LMR para lincomicina**

| Tejido | Concentración |
|---|---|
| Músculo | 100 µg/kg |
| Piel + grasa | 50 µg/kg |
| Hígado | 500 µg/kg |
| Riñón | 1500 µg/kg |
| Huevo | 50 µg/kg |

tada. La clindamicina fosfato es un compuesto inactivo a la aplicación parenteral. Se hidrolisa activándose de inmediato en sangre. Cerca del 90% de la clindamicina se une a proteínas plasmáticas, se acumula en polimorfonucleares y macrófagos alveolares. En ocasiones estas concentraciones son superiores a las plasmáticas y al igual que la lincomicina tiene capacidad inmunoestimulante. El 80 y 90% de la dosis se metaboliza en hígado. En el caso de la clindamicina se producen dos metabolitos activos que son el *N*-dimetil–clindamicina y el sulfóxido de clindamicina. El fármaco original y sus metabolitos se eliminan en bilis y en menor medida en orina. Se encuentran altas concentraciones en bilis (hasta 100 veces las registradas en plasma). La clindamicina se elimina menos en orina por comparación a la lincomicina. Se conoce poco de su cinética pero los autores han encontrado una F superior al 30% por vía oral.

#### *Efectos adversos*

Se han realizado evaluaciones de la teratogenicidad de clindamicina y resultó ser muy teratogénica, ya que al aplicar dosis de 7.5 y 15 mg en huevos con embriones de cinco días se dio en ambos grupos un 100% de mortalidad después de que la incubación llegó a término. Dentro de los hallazgos a la necropsia se encontraron vísceras ectópicas, retardo del crecimiento, deformaciones en miembros y falta de pluma.

Se ha demostrado *in vitro*, con cepas de *Staphylococcus aureus*, que inhiben la producción de toxinas facilitando la opsonización, fagocitosis y muerte intracelular de bacterias. Al igual que los macrólidos y la lincomicina presenta un efecto posantibiótico duradero.

#### *Interacciones*

Asimismo, se reconoce que la clindamicina y la eritromicina son antagónicos *in vitro* y que puede tener un efecto similar con el cloranfenicol.

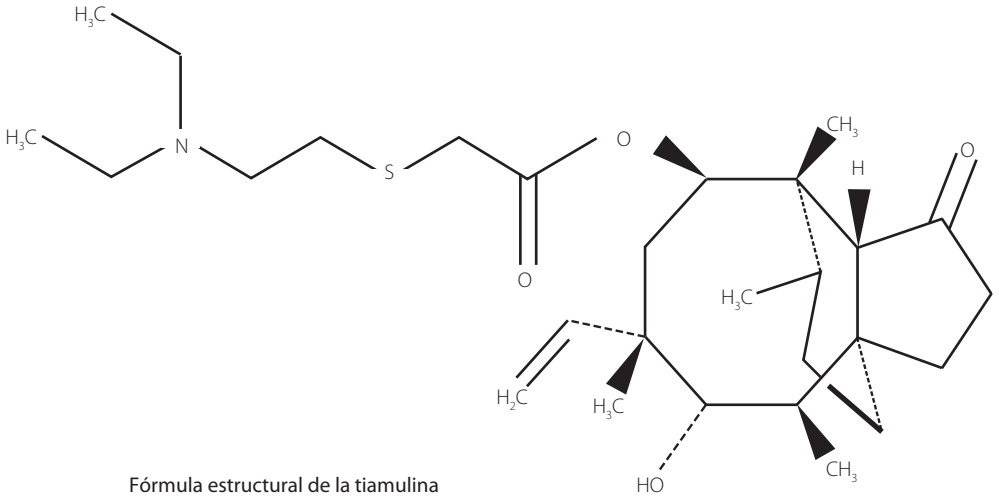
## Pleuromutilinas

### ❒ Tiamulina

Es un antibacteriano diterpeno, derivado semisintético de la pleuromutilina. Las pleuromutilinas naturales son productos cuyo origen se encuentra en *Pleurotus mutilus*, el cual es un hongo comestible. Se le prepara en forma de sal de fumarato hidrogenado, soluble en agua.

#### *Farmacodinamia*

La tiamulina se une a un sitio específico del centro de la peptidil-transferasa de la subunidad ribosomal 50S. La base tricíclica de la tiamulina se coloca en el sitio de unión del A-ARNt, esta unión bloquea en forma indirecta también el sitio de unión P-ARNt, por lo que se ve, en parte, inhibida la formación de péptidos. La tiamulina se une también al sitio V del 23S ARN induciendo interacciones hidrofóbicas y cambios que bloquean la síntesis de proteínas.




Fórmula estructural de la tiamulina

### *Espectro*

La tiamulina es de los pocos antibacterianos de uso exclusivo en medicina veterinaria. Los micoplasmas y las bacterias grampositivas son en su mayoría sensibles, en particular *Staphylococcus* sp y *Streptococcus* sp. Los microorganismos gramnegativos sensibles tienden a generar resistencias de manera lenta. En evaluaciones *in vitro* se detectó que las resistencias cruzadas de tiamulina con tilosina y eritromicina se desarrollaban con facilidad. En una evaluación realizada contra *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae* se encontró que las CMI para tiamulina son de dos a cuatro veces inferiores a los valores correspondientes para tilosina. (Ver **figura 3.34** y **cuadro 3.61**.) Asimismo, la tiamulina fue más efectiva que la tilosina *in vitro* para inhibir el crecimiento de *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* y *Streptococcus* y *haemolyticus*.

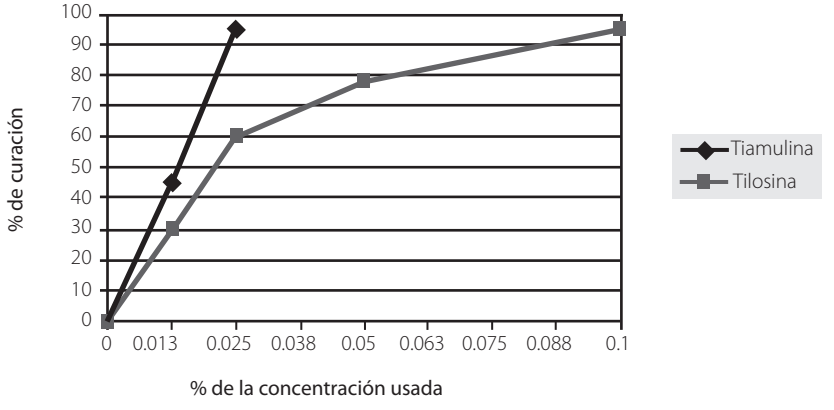



**Figura 3.34** Comparación de tiamulina y tilosina en la prevención de *Mycoplasma gallisepticum*.

**Cuadro 3.61 Rango de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de varios antibacterianos vs. *M. gallisepticum* y *M. synoviae***

| Antimicrobiano | *M. gallisepticum* (241) | *M. synoviae* (105) |
|---|---|---|
| Tiamulina | 0.0039-0.78 | 0.006-1.0 |
| Tilosina | 0.006-400 | 0.006-75 |
| Tetraciclina | 0.03-0.25 | 0.015-5.0 |
| Oxitetraciclina | 0.05-200 | 0.025-100 |
| Clortetraciclina | 0.05-1.56 | 0.05-12.5 |
| Doxiciclina | 0.006-0.2 | 0.0125-0.78 |
| Espectinomicina | 0.39-10 | 0.39-6.25 |
| Enrofloxacina | 0.01-2.0 | 0.025-1.56 |
| Danofloxacina | 0.01-0.78 | 0.1-0.5 |
| Flumequina | 2.5-10 | 5.0-50 |

### *Farmacocinética*

Al dosificar con tiamulina al pollo de engorda vía agua de bebida, usando concentraciones de 125 y 250 mg/litro por 48 horas, se lograron concentraciones séricas máximas de 0.38 y 0.78 µg/ml, respectivamente; de igual manera se dosificó con tilosina a 500 y 700 mg/litro y las concentraciones máximas séricas obtenidas fueron de 0.12 y 0.17 µg/ml, correspondientemente. La tiamulina se une 45% a proteínas plasmáticas y la tilosina en 30%. Cuando estos valores se correlacionaron en evaluaciones en animales infectados en experimentación, se observa en pavos, por ejemplo, que la eficacia de la tiamulina contra *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* y micoplasmas es superior a la de la tilosina; la tilosina no resultó efectiva para el tratamiento de infecciones con *Staphylococcus aureus*, no así la tiamulina (**cuadro 3.62** y **figura 3.35**). En otras evaluaciones se ha visto que cuando se dosifica con tiamulina a concentraciones de 25 y 50 mg/kg se obtienen $C_{máx}$ de 1.86 y 3.7 µg/ml respectivamente y AUC24 13.72 µg h/ml y 32.5 µg h/ml. En general se sabe que la tiamulina presenta una buena distribución y difunde bien a pulmones, alcanzando concentraciones cuatro y seis veces superiores a las plasmáticas. Se metaboliza en gran proporción y se han identificado hasta 20 metabolitos, algunos con actividad antibacteriana.

**Cuadro 3.62 Datos farmacocinéticos comparativos de tiamulina y tilosina en pollos**

| Antimicrobiano | Dosis (mg/kg) | Concentración en agua (ppm) | $C_{máx}$ (µg/ml) | C 12h (µg/ml) | Estado estable (µg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| Tiamulina | 25 | | 1.7 | 0.17 | |
| | 50 | | 3.56 | 0.59 | |
| | | 125 | 0.65 | | 0.38 |
| | | 250 | 1.4 | | 0.78 |
| Tilosina | 50 | 500 | 4.2 | 0.25 | 0.12 |
| | | | 0.2 | | |

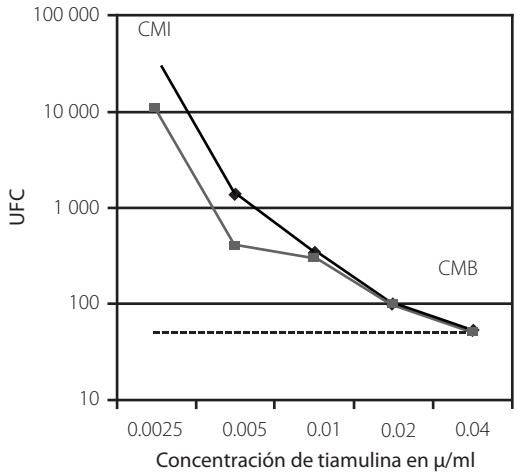



**Figura 3.35** Perfiles de la cinética de destrucción bacteriana (tres cepas) en presencia de varias concentraciones de tiamulina *in vitro*. UFC = unidades formadoras de colonias; MBC = concentración mínima bactericida.

En promedio el 30% de esos metabolitos se elimina por orina y el resto por heces. La tiamulina en pavos tiene muy buena absorción y distribución, en particular a tejido respiratorio, logrando también altas concentraciones en huevo. Cuando se administran dosis en 0.025% de agua, durante cinco días se logran residuos en huevo hasta por 12 días (**figura 3.36**). Es importante considerar que si las CMI para micoplasmas en pavos se encuentran alrededor de 0.25 µg/ml, las concentraciones logradas en huevo estarán por arriba de estas CMI por lo menos durante nueve días. Esto hace a la tiamulina un remedio muy útil en tratamientos contra micoplasmosis en huevo. (Véanse **figuras 3.37** y **3.38** y **cuadros 3.63** y **3.64**.)

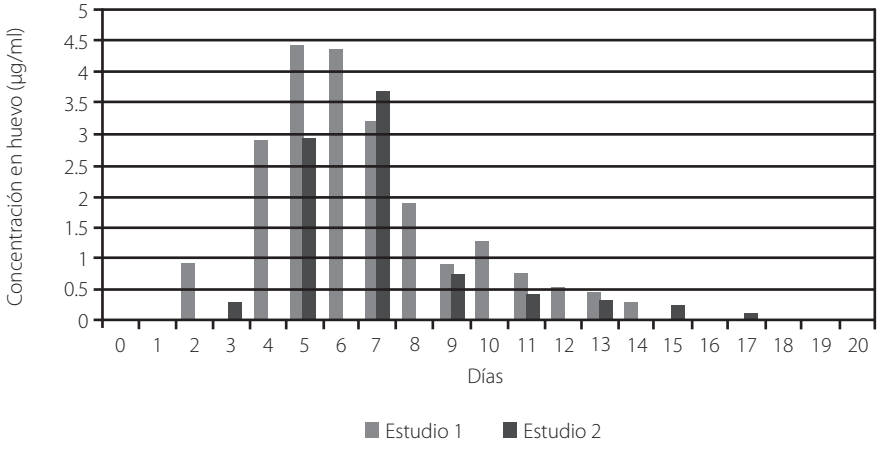



**Figura 3.36** Concentraciones de tiamulina en huevo de pavo tratado vía agua de bebida (0.025%) durante cinco días.

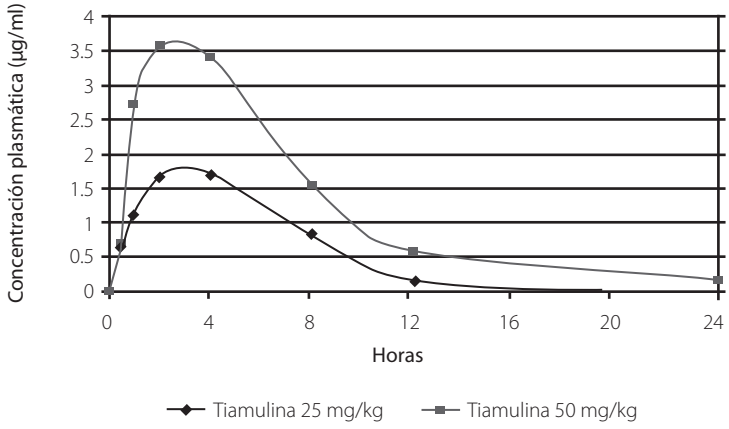



**Figura 3.37** Perfiles séricos de dos dosis de tiamulina en gallinas.

### *Indicaciones y dosis*

Reportes realizados por la EMEA señalan presentaciones en premezcla de 2, 10 o 20%, soluciones al 12.5% y polvos solubles al 45%. Se recomiendan dosis que fluctúan de 160 a 200 mg/kg durante cinco y 10 días.

Para el control de enfermedades respiratorias se administran de 25 a 50 mg/kg, dependiendo de la edad y tipo de ave, administrada durante tres y cinco días consecutivos en el agua de bebida; en ocasiones se administra junto con 500 ppm de tiamulina en el alimento.

Para la prevención de la enfermedad crónica respiratoria en aves se utiliza en dosis metafilácticas de 3 mg/kg en el agua de bebida, durante una a cinco semanas, dependiendo del periodo de riesgo por la enfermedad. En aves de postura se administran en el agua de bebida 3 mg/kg/diario durante una semana por mes de manera metafiláctica y en ocasiones se llega a dosificar en el alimento a 50 ppm.

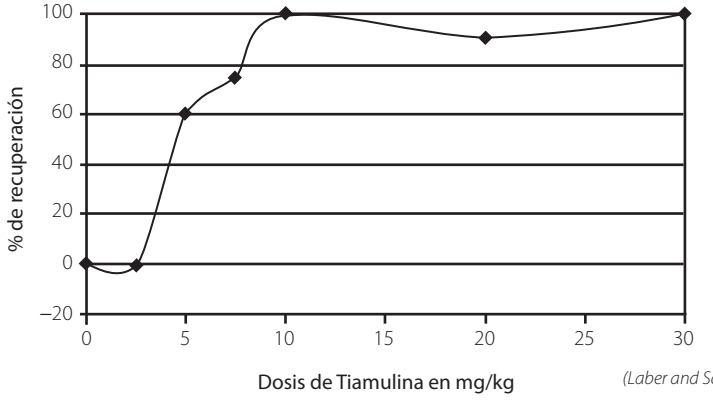



**Figura 3.38** Titulación del efecto antibacteriano de la tiamulina vs. *Mycoplasma gallisepticum* en términos de cura bacteriológica y no únicamente cura clínica.

**Cuadro 3.63 Comparación de los valores de $C_{máx}$ y concentraciones séricas en el estado estable (µg/ml), así como rangos de las CMI (µg/ml) de varios antibacterianos vs. *M. gallisepticum* y *M. synoviae***

| Antibiótico | MG | MS | $C_{máx}$ | Estado estable |
|---|---|---|---|---|
| Tiamulina | 0.0039-0.78 | 0.006-1.0 | 3.56 | 0.78 |
| Tilosina | 0.006-400 | 0.006-75 | 4.2 | 0.12 |
| Tetraciclina | 0.03-0.25 | 0.015-5.0 | 0.76 | 0.45 |
| Oxitetraciclina | 0.05-200 | 0.025-100 | 2.0 | - |
| Clortetraciclina | 0.05-1.56 | 0.05-12.5 | 2.0 | 0.55 |
| Doxiciclina | 0.006-0.2 | 0.0125-0.78 | 54.58 | 2.1 |
| Espectinomicina | 0.39-10 | 0.39-6.25 | 0.08 | <0.05 |
| Enrofloxacina | 0.01-2.0 | 0.025-1.56 | 1.88 | 0.84 |
| Danofloxacina | 0.01-0.78 | 0.1-0.5 | 1.85 | 0.2 |
| Flumequina | 2.5-10 | 5.0-50 | 9.2 | 2.4 |

### *Efectos adversos*

Se sabe que no produce efectos teratogénicos, carcinogénicos, tumorigénicos ni mutagénicos. Como se mencionó antes, cuando se combina con ionóforos induce signología nerviosa y muscular.

### *Interacciones*

La tiamulina es de amplio uso en el tratamiento de infecciones pulmonares y aun digestivas en la industria avícola. Sin embargo, uno de los principales problemas que presenta la tiamulina es su interacción, en ocasiones letal, al combinarse con ionóforos, por lo que se recomienda que no se administre en animales que estén bajo tratamientos con monensina, lasalocida, narasina o salinomicina, pues se generan síndromes neurológicos o musculares con diferentes grados de severidad, dependiendo de las dosis empleadas de ionóforos y tiamulina. El margen de seguridad de los ionóforos, sobre todo monensina y salinomicina es muy estrecho.

**Cuadro 3.64 Valores de LMR para tiamulina según la EMEA**

| Residuo marcador | Tejido | Concentración |
|---|---|---|
| | **POLLOS** | |
| Tiamulina + suma de metabolitos hidrolizados a 8α-hidroximutilina | Músculo<br>Grasa + piel<br>Hígado<br>Huevo | 100 µg/kg<br>100 µg/kg<br>1 000 µg/kg<br>1 000 µg/kg |
| | **PAVOS** | |
| Tiamulina | Músculo<br>Grasa + piel<br>Hígado | 100 µg/kg<br>100 µg/kg<br>300 µg/kg |

Se ha propuesto que hay una acumulación de los ionóforos resultado de una inhibición de la biotransformación oxidativa por acción de la tiamulina. En evaluaciones recientes se ha visto que la tiamulina forma un complejo intermedio estable con el citocromo P450, lo cual hace al citocromo enzimáticamente inactivo.

Al evaluar varias combinaciones de tiamulina con salinomicina en infecciones experimentales con *Mycoplasma gallisepticum* se vio que niveles bajos de tiamulina (10-40 ppm) no inducen signos de intoxicación con salinomicina a 60 ppm en alimento. Asimismo, niveles de 50 ppm de tiamulina provocan una ligera disminución de la conversión alimenticia. Niveles de 20 ppm de tiamulina dan los mejores valores en ganancias de peso (12.5%), pero dosis de 50 ppm reducen en 75% las lesiones de la micoplasmosis.

La mezcla de 60 ppm de salinomicina muestra las mejores ganancias de peso y disminución de lesiones y porcentajes de mortalidad. Es útil en complicaciones de enfermedades bacterianas al combinarse con 20 y 30 ppm de tiamulina en el alimento. En una evaluación de salinomicina a 60 ppm y tiamulina a 100 y 150 ppm no se detectó aumento en la mortalidad pero sí se observó debilidad muscular y lesiones histopatológicas en pectorales. Se ha visto que la combinación de tiamulina con clortetraciclina a 200 y 100 mg/litro es efectiva contra infecciones por *Mycoplasma gallisepticum*, dando una mayor efectividad la suma de las dos por separado. Asimismo, la combinación de maduramicina con tiamulina durante tres días tiene efectos positivos sobre la ganancia de peso sin inducir cambios hematológicos o musculares.

#### *Residuos y tiempo de retiro*

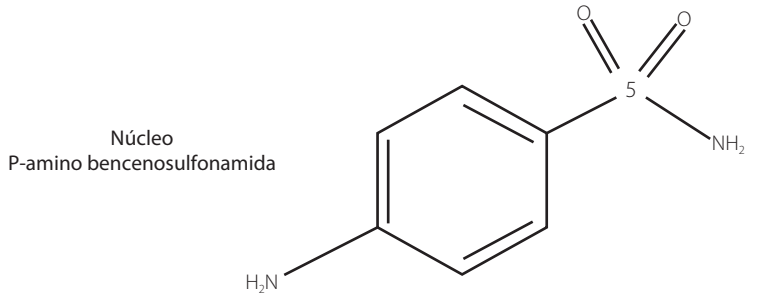
La EMEA ha establecido una ADI de 0.03 mg/kg y un NOEL de 3 mg/kg/día. Se ha establecido un tiempo de retiro en carne de cinco días. (Ver cuadro 3.64.)

## SULFONAMIDAS Y DIAMINOPIRIMIDINAS

### ❒ Introducción

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos eficaces que se emplearon de manera sistemática en la prevención y cura de las infecciones bacterianas. Han sido muchos los investigadores dedicados a la búsqueda de compuestos químicos con efecto terapéutico específico. Paul Ehrlich aportó notables avances y a él se deben los fundamentos de los actuales principios de la quimioterapia y el descubrimiento de los medicamentos antitripanosómicos y antisifilíticos. Aunque Gelmo en 1908 preparó la sulfonamida por primera vez, pasó un cuarto de siglo hasta que fue utilizada contra infecciones bacterianas. En 1913, Eisemberg demostró que los compuestos azoicos ejercían efectos antibacterianos *in vitro*, pero no *in vivo*. En 1919, Heidelberger y Jacobs observaron que ciertos compuestos sulfamídicos, poseedores de la estructura P-amino-benceno sulfonamida, combinados con la hidrocupreína tenían efectos bactericidas *in vitro*. En 1932, Gerhard Domagk, descubrió un compuesto que contenía un grupo sulfonamida y que llamó "prontosil", siguiendo los postulados de Koch para investigar los efectos terapéuticos de diversas sustancias químicas, encontró que ese colorante, el rojo prontosil, tenía

acción bactericida contra los estreptococos. Tiempo después aparecieron otras sulfonamidas solubles en orina como la sulfadiazina y de baja toxicidad renal. A la fecha se han sintetizado y estudiado más de 5 400 sustancias relacionadas, de las cuales más de 120 han tenido importancia terapéutica. Las modernas preparaciones de sulfonamidas, mejoradas con diaminopirimidinas como el ormetoprim, aditoprim, baquilotrim y por obvias razones el trimetoprim, han destacado por su potencia, espectro e inocuidad.




### *Características fisicoquímicas*

Las sulfonamidas útiles en medicina veterinaria se consideran derivados de la sulfanilamida, de estructura similar al ácido paraaminobenzoico (PABA). Las sustituciones en el grupo amida dan origen a sulfonamidas con mayor potencia, espectro antibacteriano e índice terapéutico. (Ver **cuadro 3.65**.) El núcleo P-amino-bencenosulfonamida es el núcleo básico de todas las sulfonamidas.

Las sulfonamidas son compuestos cristalinos blancos o amarillentos, se comportan como ácidos orgánicos débiles, forman sales con las bases fuertes, es decir, son compuestos anfóteros, excepto la sulfaguanidina, que es más o menos insoluble en $H_2O$, con excepción de la sulfacetamina y la sulfacloropiridacina sódica, las cuales son muy solubles en cualquier medio. Las sulfonamidas son

**Cuadro 3.65 Características de las principales sulfonamidas de uso en medicina veterinaria**

| Sulfa | Propiedades fisicoquímicas | Propiedades farmacocinéticas | Sensibilidades | Dosis | Interacciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Sulfadiazina (sulfonamida rápida absorción, rápida excreción) | Liposoluble, acídica (pKa 6.4). Sal sódica hidrosoluble (1:1.08). Estable en agua pero tiende a precipitar | F = 80% o más. Distribución extracelular regular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h Retiro 12 días | Bacteriostática, genera resistencia por plásmidos. Efecto vs. *Eimeria* sp., *Salmonella* sp., *E. coli*, *Pasteurella* sp variable | *Salmonella* sp. VO = 30-50 mg/kg/día × 3-5 días o 5-7 días en el alimento | Aditivo con polimixinas. Sinergia con trimetoprim, ormetoprim. Poco palatable (se reduce consumo de agua); con ionóforos disminuye consumo de alimento. Riesgo de cristaluria, Disminuye postura y deforma cascarón con sobredosis |

*Continúa*

**Cuadro 3.65 Características de las principales sulfonamidas de uso en medicina veterinaria**

| Sulfa | Propiedades fisicoquímicas | Propiedades farmacocinéticas | Sensibilidades | Dosis | Interacciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Sulfadimidina, Sulfametazina (sulfanamidas de rápida absorción, rápida excreción) | Liposoluble, acídica (pka 7.4). Sal sódica y etanosulfonato sódico hidrosolubles (1:1.08; 1:1.76). Estable en agua | F = 80% o más. Distribución extracelular regular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 12 días | Bacteriostática, genera resistencia por plásmidos. Efecto vs. *Eimeria* sp *Salmonella* sp *E. coli*, *Pasteurella* sp | PO = 30-100 mg/kg/día × 3-5 días o 5-7 días en el alimento | Aditivo con polimixinas. Sinergia con trimetoprim. Ormetoprim. Poco palatable (se reduce consumo de agua); con ionóforos disminuye consumo alimento. Riesgo de cristaluria, disminuye postura y deforma cascarón con sobredosis. Incompatibilidad química con oxitetraciclina, dihidroestreptomicina |
| Sulfadimetoxina, sulfamonometoxina y sulfametosipiridacina (SMP) (sulfonamida rápida absorción, lenta excreción) | Liposoluble, acídica. Sal sódica hidrosoluble (pka 6.1) (1:1.07). Estable. SMP = pKa 7,2 | F = 85-90% o más. Distribución extracelular, regular difusión tisular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 12 días | *Coccidia* sp, *Salmonella*, *E. coli*, *Pasteurella*. sp. Variable resistencia | 50 mg/kg/día × 5-7 días en agua o 10 en el alimento para ambas sulfas | Precipita en aguas duras con oxitetraciclina y dihidroestreptomicina. Poco palatable. Aumenta riesgo de cristaluria en calor y restricción de agua. Con ionóforos disminuye consumo de alimento por amargas |
| Sulfaquinoxalina (sulfonamida rápida absorción, rápida excreción) | Liposoluble, acídica. Sal sódica hidrosol. (pka 6.1) (1:1.07). Estable. SMP = pka 7.2 | F = 85-90% o más. Distribución extracelular, regular difusión tisular. Excreción renal. $T_{1/2\beta}$ = 2-4 h. Retiro 21 días. Dada en el alimento llega a estado estable tisular en un día | *Coccidia* sp. *Salmonella*, *E. coli*, *Pasteurella*. Variable resistencia | Con ormetoprim (alimento) o trimetoprim (agua) 7.5 mg/kg. Sola 75 mg/kg/d por 3 días máximo (400 ppm) | Precipita en aguas duras con oxitetraciclina y dihidroestreptomicina. Poco palatable. Aumenta riesgo de cristaluria en calor y restricción de agua. Con ionóforos disminuye consumo de alimento por amargas. No se trate nunca más de tres días. Nefrotoxicidad, diatésis hemorrágica. Los palmípedos son sensibles |
| Sulfacloropiridacina (sulfonamida rápida abs., lenta excreción) | Sal sódica hidrosoluble se usa con trimetoprim. Estable | Rápida absorción; F = 80-85%. $T_{1/2\beta}$ = 2-3 h. Excelente distribución. Vdss = 1.6 L/kg. Retiro = 7 días | Mayor potencia antibacteriana de todas las sulfonamidas. Baja eficacia vs. *Eimeria* sp. Espectro amplio: *E. coli*, *Salmonella* sp, *Pasteurella* sp, *Haemophilus* sp | 200 mg/kg/día de la mezcla. 5:1 con trimetoprim × 3-5 días | Más estable en aguas duras. No se mezcle en el agua con vitaminas, tetraciclinas, aminoglicósidos. Menos efectos colaterales que otras sulfonamidas |

más digeribles en medios alcalinos por comparación con los ácidos o neutros; su solubilidad mejora cuando se formulan como sales de sodio y tienden a formar cristales en la orina. Algunos preparados de sulfonamidas sólo son estables en un pH muy alto (entre 9 y 10) lo cual dificulta o imposibilita su uso IM o SC. Tienden a cristalizarse en la orina, en especial en animales sobredosificados o deshidratados. Las sulfonamidas unidas a radicales $Na^+$ son más solubles; estas sales se utilizan para aplicación vía IV, aunque en el caso de la sulfacloropiridacina sódica se administra por VO. En la terapéutica veterinaria, es común el uso de sales sódicas de sulfonamidas. El grupo para-amino es esencial y sólo es reemplazado por radicales que llegan a convertirse, *in vitro*, en grupos amino libres; cuando se sustituye con anillo aromático heterocíclico se aumenta su potencia. La ionización de sulfonamidas requiere de la liberación de $H^+$ del grupo sulfonamida; éstas empiezan a ionizarse a pH cercanos a su valor de pKa. Las combinaciones de sulfonamidas permiten mayor solubilidad total, disminuyendo así las posibilidades de daño renal por la ley de la solubilidad independiente, es decir, en una mezcla de sulfonamidas, que tiene, por separado, sus propios índices de solubilidad y de saturación y no se suman su potencial precipitador, sino que se comportan de manera independiente en relación con su solubilidad. Sin embargo, las nuevas sulfonamidas son tan solubles que no requieren de mezcla alguna. En términos generales, los preparados tienen un pH de 10.5 a 12.5 a excepción de la sulfacetamina, que se le puede disolver en pH neutro. (Ver **cuadro 3.66**.)

### *Mecanismo de acción*

Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas del PABA (ácido para-aminobenzoico) e impiden la utilización de este compuesto para la síntesis de ácido fólico. Actúa, a su vez, en la síntesis de timina y purina. Esta acción se ejerce compitiendo por la acción de una enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidrofólico. Las células de los mamíferos requieren ácido dihidrofólico preformado, ya que no pueden sintetizarlo y por lo tanto no son atacadas. Debido a la reducción en la síntesis de dihidrofolato, las concentraciones de la forma reducida activa, el tetrahidrofolato (ácido folínico), también disminuyen. El tetrahidrofolato es un componente esencial de las coenzimas responsables del metabolismo celular que participan en la síntesis de bases púricas, p. ej., para la conversión de desoxiuridina a timidina y para la biosíntesis de metionina, glicina y formilmetionil-RNA. El efecto sinérgico de las sulfonamidas asociadas con trimetoprim se debe a la inhibición secuencial de esta vía metabólica ya que en esta secuencia de eventos se puede

**Cuadro 3.66 Valores de pKa de las sulfonamidas**

| Fármaco | pka | Fármaco | pKa |
|---|---|---|---|
| Sulfanilamida | 10.4 | Sulfadimetoxina | 6 |
| Sulfametazina | 7.4 | Sulfaquinoxalina | 7.4 |
| Sulfadiazina | 6.4 | Sulfametoxazol | 5.45 |
| Sulfadoxina | 6.1 | Sulfatiazol | 7.1 |
| Sulfametoxazol | 6 | Sulfisoxazol | 4.7 |

identificar el efecto de los derivados de la 4-aminopirimidina (trimetoprim, ormetoprim, aditoprim). Estos compuestos bloquean a la enzima tetrahidrofolasa, responsable de reducir el ácido dihidrofólico a su forma activa: el tetrahidrofólico. El efecto secuencial en una misma vía metabólica, primero de la sulfonamida y luego del trimetoprim, p. ej., causa una potenciación que se ha estimado en 20 veces superior al efecto sumado de ambos fármacos por separado. Para que se manifieste este efecto sinérgico se deben mantener proporciones aproximadas de 16 a 20 partes o menos de sulfonamida y una parte o más de trimetoprim. Esto se busca en los preparados comerciales, que casi siempre contienen una proporción de 5:1 (sulfonamida: trimetoprim), pero con menor frecuencia se logran las proporciones citadas en el animal, dado que el trimetoprim se elimina del organismo mucho más rápido que muchas sulfonamidas. Las sulfonamidas carecen de actividad, o ésta es muy débil frente a bacterias en reposo. Suele existir un periodo de latencia antes de que se manifiesten los efectos del tratamiento con sulfonamidas, esto se debe a que las bacterias utilizan los depósitos existentes de ácido fólico y a que el ataque definitivo a la enfermedad depende en buena medida del sistema inmune.

### *Espectro*

Las sulfonamidas tienen actividad antimicrobiana variable contra microorganismos grampositivo y gramnegativo, que en altas concentraciones llegan a tener un efecto bactericida. Esto por lo general no sucede en la práctica clínica. Con respecto a la combinación de sulfonamidas con diaminopirimidinas es posible que se dé un efecto bactericida; sin embargo, es necesario tomar en cuenta que el crecimiento bacteriano logra reanudarse cuando aumenta la concentración de PABA, mientras el de las sulfonamidas disminuye. La eficacia de las sulfonamidas se puede reducir de modo radical cuando hay exceso de ácido fólico, timina, purina, metionina, plasma, sangre, albúmina, tejido necrótico y productos de degradación de proteínas endógenas, que pueden ofrecer sustratos alternos para las bacterias (Ver **cuadro 3.67**.)

### *Resistencia a las sulfonamidas*

Está muy extendida la resistencia a las sulfonamidas, sin embargo y cosa extraña, *Salmonella* sp sigue siendo muy sensible. Los microorganismos desarrollan resistencia por mecanismos de naturaleza cromosómica o extracromosómica:

**Cuadro 3.67 Sensibilidad de las bacterias al grupo de las sulfonamidas**

| Sensibilidad | Bacterias |
|---|---|
| Alta | *Streptococcus* sp, *Bacillus* sp, *Clostridium* sp, *Haemophilus* sp, *Vibrio cholerae, Escherichia coli, Staphylococcus* sp, *S. aureus, Pasteurella* sp, *Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Eimeria* sp, *Coccidia* sp |
| Mediana | *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Enterobacter* sp, *Escherichia coli, Klebsiella* sp, *Proteus* sp, *Haemophilus* sp, *Pasteurella* sp y *Pseudomonas* sp |
| Baja | *Mycobacterium* sp, *Mycoplasma* sp |

- Cromosómica: a través de mutaciones que producen un cambio en las enzimas, dando como resultado una disminución de afinidad por las sulfas o el aumento en la producción de PABA, lo que neutraliza la competencia de las sulfas.
- Extracromosómica: la producción de una enzima dihidripteroato sintetasa alterada, que es 1 000 veces menos sensible al fármaco, es el principal mecanismo de resistencia a sulfonamidas.

Por lo general, presentan mutaciones en los cromosomas que hacen que la sulfonamida no actúe con eficacia; hay una penetración pobre, producción de enzimas dihidropteroato (ácido dihidrofólico) insensibles o hiperproducción de PABA. La resistencia mediada por plásmidos es muy común y existe resistencia cruzada entre sulfonamidas. Hay otra teoría que explica el fenómeno de resistencia, atribuyéndolo a que el microorganismo desarrolla la facultad de metabolizar sustancias que antes no usaba o le eran tóxicas. Esta facultad de adaptación ha sido designada como enzimática. Se desconoce la rapidez con que se desarrolla la resistencia, pero se cree que ocurre después de la producción de una y dos generaciones bacterianas. La resistencia de una bacteria a una sulfonamida significa, casi siempre, que será resistente a las concentraciones bacteriostáticas de las otras sulfonamidas, aunque en el caso específico de la combinación sulfonamidas-trimetoprim no se presenta esta resistencia cruzada.

### *Farmacocinética*

Algunas sulfonamidas se absorben bien por vía digestiva y otras no (ver **cuadro 3.68**); las que se absorben VO, lo hacen con rapidez, a nivel del intestino delgado y en alta proporción (70 a 90%). Las excepciones son la sulfaguanidina, el ptalilsulfatiazol, la ptalilsulfacetamida y la sulfasuccidina que además no son solubles en agua. Se distribuyen con facilidad en el organismo, incluso en tejidos de baja penetración como el SNC y articulaciones. La unión a proteínas varía de 15 a 90%, nunca se unen a la globulina ni a los lípidos dependiendo de la sulfa, aun de la calidad del preparado y estado de salud. La unión a proteínas en un alto porcentaje resulta en una vida media prolongada.

Las sulfonamidas se metabolizan por acetilación en hígado y pulmones, lo cual da como resultado la conjugación de un radical acetilo $CH_3COO$— en el grupo p-amino, de la molécula de la sulfonamida; esta reacción enzimática tiene una gran importancia, debido a que el fármaco acetilado es menos soluble en agua y tiende a precipitarse con mayor facilidad, lo que hace que sea peligroso para los túbulos renales y sobre todo en medios ácidos, como la orina de carnívoros y aves. El fár-

**Cuadro 3.68 Clasificación de las sulfas según su absorción**

| Absorción | Sulfas |
|---|---|
| Absorbibles de acción corta o intermedia | Sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfametizol |
| Absorbibles de acción prolongada. De larga vida media | Sulfametoxipiridazina |
| No absorbibles | Tienen acción tópica a nivel de la luz intestinal o cutánea: sulfadiazina argéntica, ptalilsulfatiazol, sulfasalazina (con acción antiinflamatoria) |

**Cuadro 3.69 Clasificación de sulfas según su duración en el organismo**

| Corta duración | Duración intermedia | Larga duración |
|---|---|---|
| Sulfacetamida | Sulfadimetoxina | Sulfametilfenazol |
| Sulfametoxazol | Sulfisoxasol | Sulfabromotemazina |
| Trisulfapirimidina | Sulfapiridina | Sulfadimetoxina |
| Sulfatiazol | Sulfacloropiridazina | Sulfametazina |
| | Sulfametoxipiridazina | Sulfametoxipiridazina |
| | Sulfametazina | |
| | Sulfapiridazina | |
| | Sulfamerazina | |

maco acetilado es en general inactivo y menos soluble, excepto en el caso de la sulfacetamida; la congujación glucurónica y la hidroxilación son vías alternas. Los metabolitos acetilados son menos solubles que sus precursores y por lo tanto provocan más daños renales por la formación y precipitación de cristales. Por su parte los metabolitos de la glucuronización son muy solubles en agua, por lo que son de fácil expulsión, sin posibilidad de precipitación en orina. Todos los metabolitos tienen baja o nula actividad o son inactivos para la terapéutica. Se eliminan vía renal (excepto las que no se absorben, **cuadro 3.69**) ya sea por filtración renal, transporte activo en los túmulos proximales o por absorción pasiva. Los pH bajos de la orina favorecen su reabsorción produciendo vidas medias más prolongadas; la alcalinización ayuda a la excreción, disminuyendo el proceso de reabsorción tubular. Las sulfonamidas se pueden eliminar por las heces y en este caso influye el grado de absorción en el intestino, el equilibrio de líquidos, la solubilidad de la sulfonamida y la dosis. Se eliminan en mayor cantidad por esta vía las sulfonamidas llamadas no absorbibles.

### *Indicaciones y dosis*

Las sulfonamidas se aplican en avicultura casi exclusivamente VO a través de soluciones preconstituidas, para administrar en el agua de bebida, pero también hay polvos o premezclas para conducir con el alimento. Son útiles en terapeútica y constituyen sustancias de primera elección en casos de infecciones en las que el clínico esté dispuesto a proporcionar un tratamiento de cinco a siete días. Las concentraciones de sulfonamidas necesarias *in vitro* para producir efectos bacteriostáticos varían de manera considerable. (Ver **cuadro 3.70**.) Tanto el sulfatiazol como la sulfacloropiridacina sódica son las más potentes, seguidas por el grupo de las sulfapirimidinas (sulfadiacina, sulfameracina y sulfametacina), la sulfadimetoxina y el sulfametoxazol. En avicultura existe la tendencia a considerar a la combinación de sulfonamidas con trimetoprim como de efecto sinérgico, pero habrá que establecer el tipo de preparado. Además, por sus propiedades farmacocinéticas tiene una magnífica distribución y sus efectos tóxicos son casi nulos.

La solución y el polvo oral de sulfaquinoxalina se indican en el control de *Eimeria necatrix* y *Eimeria tenella*. La sulfaquinoxalina está indicada en el control de brotes de coccidiosis causada por *Eimeria acervulina*, *Eimeria brunetti*, *Eimeria maxima*, *Eimeria necatrix* y *Eimeria tenella*.

Se recomienda aplicar por lo menos durante cuatro días consecutivos la sulfametazina, que debe ser suministrada en una proporción del 0.2% en agua para beber, luego se suspende dos días y se

**Cuadro 3.70 Concentración promedio en µg/g de sulfonamida en varios tejidos de gallina siete días después de la administración de cada una de las sulfonamidas listadas a dosis de 100 mg/kg de alimento**

| Tejido | Sulfadiazina | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Sulfadimidina | Sulfonamida | Sulfamonometoxina | Sulfametoxasol | Sulfaquinoxalina |
| Plasma | 1.72 | 0.25 | 3.25 | 1.66 | 12.12 |
| Hígado | 0.33 | 0.29 | 0.85 | 0.77 | 2.43 |
| Músculo | 0.28 | 0.16 | 0.94 | 0.51 | 1.14 |
| Ovario | 0.34 | 0.11 | 1.02 | 0.85 | 2.20 |
| Oviducto | 0.29 | 0.08 | 0.74 | 0.33 | 2.17 |
| Istmo | 0.33 | 0.18 | 1.21 | 0.94 | 2.41 |

vuelve a aplicar tres días más. No es aconsejable suministrar este medicamento durante más días o en dosis mayores, porque la sulfametazina tiene un tiempo de retiro muy prolongado y se llega a alterar con dosis aplicadas por más tiempo.

### *Efectos adversos*

No deben administrarse en animales con daño hepático o algún tipo de alteraciones hematopoyéticas. No se recomienda la aplicación tópica directa, ya que interfiere con la cicatrización de heridas y provoca reacciones de sensibilidad.

Algunos de los efectos adversos que provocan las sulfonamidas en aves son:

- Cristaluria: provocada por la precipitación de cristales en el filtrado glomerular; se presenta en particular en animales deshidratados y cuando las sulfonamidas exceden su punto de solubilización.
- La acidez es un factor que provoca cristalización. Este efecto adverso se puede disminuir o evitar alcalinizando la orina con $NaCO_3$ o manteniendo hidratadas a las aves. Con las sulfonamidas modernas esta consecuencia es cada vez menos común, pero llega a presentarse en casos de estrés calórico.
- Hipoprotombinemia en pollos Leghorn tratados con sulfaquinoxalina; hay alargamiento de los tiempos de protrombina.
- Alteraciones en el huevo: antes se relacionaba con una interferencia con la anhidrasa carbónica y, en consecuencia, con deformaciones en el cascarón del huevo. Esto es poco común con las sulfonamidas modernas.

### *Residuos y tiempo de retiro*

Se ha informado sobre la excreción de sulfonamidas en el huevo (albúmina y yema) y en tejido comestible de pollos. Los tiempos de retiro son variables y van desde cuatro días para la sulfacloro-

piridacina sódica hasta 15 días para la sulfadimidina. (Ver **cuadro 3.71**.) De acuerdo con la EMEA, los LMR para todas las sulfonamidas debe ser de 0.1 ppm (100 µg/kg).

Para el caso de la sulfametazina, que llegó a considerarse carcinogénica, el 34o. Comité de Expertos de la WHO/FAO en Aditivos Alimenticios decretó que los tumores tiroideos se generaron en ratones por desbalances hormonales y que el humano no está bajo riesgo con los MRL señalados (http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/sulphonamides1).

Sulfadimidina: NOEL: 2 mg/kg/día, basado en hiperplasia de células foliculares tiroideas y tumores; ADI: 0.02 mg/kg/día utilizando un factor de seguridad de 100.

Sulfadiazina: NOEL: 37.5 mg/kg/día basado en fetotoxicidad; ADI: 0.02 mg/kg/día utilizando un factor de seguridad de 2 000.

Sulfisoxasol: NOEL: 100 mg/kg/día basado en efectos anémicos.

Para los valores de otras sulfonamidas ver **cuadro 3.72**.

## Sulfametazina

### *Farmacocinética*

Se encuentra formulada para administrarse con el agua de bebida o en el alimento. Es una sulfonamida de rápida absorción GI y pronta eliminación renal; se biotransforma en hígado y sus principales metabolitos son N4-acetilsulfametacina, N4-glucosa conjugada de sulfametacina y la desaminosulfametacina.

**Cuadro 3.71 Tiempos de retiro de las sulfonamidas y sus combinaciones**

| Sulfonamida | Días de retiro | Comentarios |
|---|---|---|
| Sulfacloropiridacina Na + trimetoprim | 1 día según fabricante; 4 días en ensayos | No existen datos adicionales |
| Sulfadimidina / trimetoprim | 15 días | |
| Sulfadiazina / ormetoprim | 5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Sulfadimidina / trimetoprim | 5-14 días | Pollos; no usar en gallinas ponedoras |
| Sulfadiazina / trimetoprim | 3 días | Pavos |
| Sulfadimetoxina | 5 días | No usar en aves de más de 16 semanas de edad |
| Sulfadimetoxina | 5 días | Pollos y pavos |
| Sulfadimetoxina / ormetoprim | 5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Sulfadimidina | 10-15 días para carne | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Sulfanitran / aclomida | 5 días | |
| Sulfaquinolaxina | 10-14 días | No se administre a aves productoras de huevo |
| Sulfaquinolaxina / trimetoprim | 7 días | Pollos. No debe usarse en aves productoras de huevo |
| | 9 días | Pavos |

**Cuadro 3.72 Valores de ADI (ingesta diaria admisible) de las sulfonamidas aprobadas para su uso en medicina veterinaria**

| Fármaco | ADI |
|---|---|
| Sulfadimidina | 0.02 mg/kg/día, con un factor de seguridad de 100 |
| Sulfadiazina | 0.02 mg/kg/día, con un factor de seguridad de 2 000 |
| Sulfaquinoxalina | 0.01 mg/kg/día, con un factor de seguridad de 100 |
| Sulfatroxazol | 0.05 mg/kg/día, con un factor de seguridad de 2 000 |
| Sulfadoxina | 0.05 mg/kg/día, con un factor de seguridad de 1 000 |

*Indicaciones y dosis*

El tratamiento de las salmonelosis en aves debe ser la última opción. Sin embargo, las sulfamidas (en este caso sulfametazina), asociadas a trimetoprim, es uno de los recursos que menor resistencia ha generado. Se suplementa en aves en dosis de 2 g/litro/agua de bebida; dosificaciones mayores de siete días causan disminución del crecimiento y alteraciones GI. Asimismo, las sobredosificaciones pueden inducir una reducción en la producción de huevo y deformidades en el cascarón.

*Interacciones*

Al tener un efecto bacteriostático no debe combinarse con antibacterianos bactericidas (fluoroquinolonas). Tomar en cuenta que si se combina con cloruro de amonio o cualquier otro acidificante de la orina puede producir cristalizaciones en el tracto urinario.

*Tiempo de retiro*

Se da un tiempo de retiro de carne de 15 días.

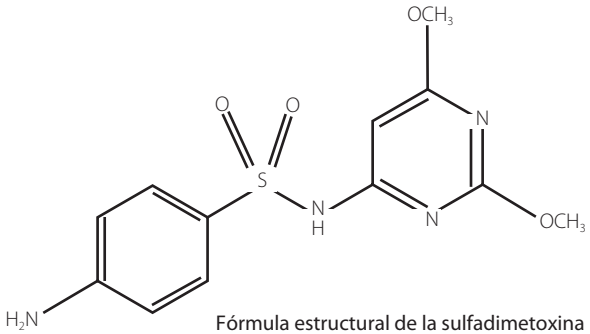
Sulfametazina: NOEL: 2 mg/kg/día, basado en hiperplasia de células foliculares tiroideas y tumores; ADI: 0.02 mg/kg/día utilizando un factor de seguridad de 100.

## ❑ Sulfadimetoxina

Es muy soluble en agua y de modo incipiente en alcohol y llega a formar cristales en el agua de bebida, pero su eficacia no se afecta por este hecho. Es una sulfonamida de efecto intermedio.

*Farmacocinética*

La sulfadimetoxina tiene una buena absorción y se distribuye con facilidad; es acetilada en el hígado a acetilsulfadimetoxina; un alto porcentaje es eliminado en la orina sin metabolizar, el cual es reabsorbido a nivel renal. Tiene una vida media de eliminación más o menos prolongada, ya que se reabsorbe en los túbulos renales, pero no se ha establecido en detalle su cinética.




Fórmula estructural de la sulfadimetoxina

*Indicaciones*

Se utiliza por lo general en solución oral en el tratamiento de los brotes de coccidiosis causados por coccidias susceptibles. La solución y el polvo oral se indican en el control de *Eimeria adenoides* y *Eimeria meleagridis*.

*Interacciones*

En el mercado se encuentra combinada con ormetoprim o baquiloprim.

*Tiempo de retiro*

Se ha propuesto un tiempo de retiro de cinco días en pollo de engorda.

## ❒ Sulfamonometoxina

Entre las especies domésticas se reconoce que las aves son las que metabolizan más rápido a nivel hepático a la sulfamonometoxina en derivados hidroxilato de sulfamonometoxina, 2.6-dihidroxi sulfamonometoxina y 2.6-di-OH-sulfamonometoxina, los cuales tienen una nula o baja actividad antibacteriana. Se ha visto que la sulfamonometoxina dosificada en alimento contiene una biodisponibilidad del 92% y se ha encontrado en heces después de 16 horas de dosificar a razón de 12.3 ppm. La unión a proteínas plasmáticas es de 57.5%. El alimento logra buenas concentraciones tisulares y una mejoría en la producción de huevo en animales tratados en dosis de 400 mg/kg (ver **cuadros 3.73** y **3.74**). La sulfamonometoxina, a dosis de 50 ppm, confiere una completa protección contra la leucocitozoonosis aviar y en dosis de 30 ppm es muy efectiva.

## ❒ Sulfacloropiridacina

Es poco soluble en solventes para lípidos y es fácil de diluir en sal sódica. Se utiliza en infecciones entéricas y padecimientos sistémicos de casi cualquier índole. Está clasificada como de acción corta-intermedia.

**Cuadro 3.73 Concentraciones tisulares de sulfamonometoxina, sulfadimetoxina y sulfaquinoxalina dosificadas a 400 mg/kg en el alimento**

| Tejido | Sulfamonometoxina | Sulfadimetoxina | Sulfaquinoxalina |
|---|---|---|---|
| Sangre | 4.19 | 7.16 | 40.79 |
| Riñón | 6.98 | 19.06 | 25.46 |
| Hígado | 1.94 | 4.72 | 22.24 |
| Ovario | 2.09 | 3.37 | 20.54 |
| Músculo | 1.82 | 2.45 | 8.96 |
| Tejido adiposo | 0.17 | 0.44 | 1.78 |

### *Farmacocinética*

La sulfacloropiridacina sódica es de las sulfas más potentes, se distribuye bien a tejidos, sobre todo en pulmones; con su aplicación durante varios días puede llegar bien a sacos aéreos. Cuenta con un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (80%), pero esto no impacta mucho en su eficacia. Su eliminación es renal por filtración glomerular; los metabolitos acetilados son menos solubles y tienden a cristalizarse en medios ácidos, aunque este fenómeno es en extremo raro en la avicultura moderna.

### *Indicaciones y dosis*

Se utiliza en diversas infecciones, sobre todo contra *Escherichia coli*. La dosis inicial es de 125 y 200 mg/kg y de 75 mg/kg de mantenimiento. Su combinación con trimetoprim es una de las más adecuadas para esta sinergia (Sumano *et al*., 1999). Si se combina esta sulfonamida 5:1 con trimetoprim se puede usar para el control de la aerosaculitis, en el combate a la enfermedad crónica respiratoria complicada, así como para combatir la colisepticemia, salpingitis, coriza infecciosa y aun para infecciones por *Staphylococcus* sp.

### *Tiempo de retiro*

Cuatro días en pollo de engorda y según los fabricantes tan sólo durante un día.

**Cuadro 3.74 Valores promedio de ingesta diaria, peso corporal y producción de huevo de gallinas alimentadas con una dieta que contenía 100 mg/kg de alimento de sulfonamida**

| | | Sulfadiazina | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Control | Sulfadimidina | Sulfonamida | Sulfamonometoxina | Sulfametoxasol | Sulfaquinoxalina |
| Ingesta diaria (g/día/ave) | 101 | 110 | 105 | 102 | 100 | 105 |
| Peso (kg) | | | | | | |
| Anterior | 1.82 | 1.88 | 1.85 | 1.90 | 1.86 | 1.91 |
| Posterior | 1.81 | 1.86 | 1.86 | 1.91 | 1.86 | 1.90 |
| Producción de huevo (%) | 86 | 95 | 90 | 90 | 86 | 86 |

## ❑ Sulfaquinoxalina

*Farmacocinética*

La sal sódica es muy soluble en agua. Las dosis de 275 mg/kg en agua de bebida logran concentraciones máximas de 16.1 µg/ml en plasma. Tiene una buena absorción y distribución logrando concentraciones aceptables en pulmones, aunque también tiende a fijarse en hígado y riñones.

*Indicaciones y dosis*

Se administra vía oral a razón de 30 mg/kg/día/cinco y seis días, en el agua o en el alimento.

*Efectos adversos*

En aves se puede presentar daño hepático, hemorragias en epicardio, riñones, oviductos, intestino delgado y dermatitis gangrenosa en dosis elevadas y por tiempo prolongado.

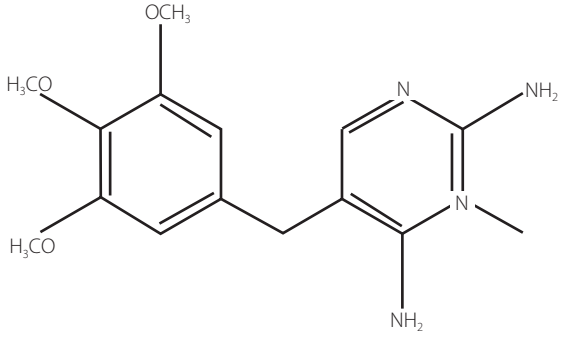
*Tiempo de retiro*

No se debe administrar en ave de postura. En pollo de engorda el retiro de rastro es de 10 a 14 días.

# DIAMINOPIRIDINAS

## ❑ Trimetoprim

Es un compuesto sintético, muy poco soluble en agua y de moderada solubilidad en alcohol. El trimetoprim es un agente de amplio espectro, aunque con muy poca actividad contra anaerobios, *Mycoplasma* sp y *Chlamydia* sp.




Fórmula estructural del trimetoprim

### *Mecanismo de acción*

Se considera que el trimetoprim es un fármaco bactericida, antagonista sintético del ácido fólico e inhibidor a la síntesis de timidina. La sulfonamida bloquea la conversión de PABA a ácido dihidrofólico (ADF) y el trimetoprim bloquea la conversión de ADF a ácido tetrahidrofólico al disminuir la enzima dihidrofolato-reductasa, evitando así la síntesis de bases púricas y pirimídicas, y al bloquear la síntesis de ácidos nucleicos.

### *Residuos*

MRL de 0.05 mg/kg. Su cinética de una a dos horas de vida media hace que el tiempo de eliminación de residuos sea muy rápido. Se estima (por los autores) un tiempo de retiro por sí solo de 24 horas a partir de la última dosis estándar y si se da cinco veces más, se extiende el retiro a 48 horas. (Ver **cuadro 3.75**.)

### *Farmacocinética*

Tiene buena absorción por vía digestiva, se distribuye con amplitud en los tejidos y fluidos orgánicos. Alcanza altos niveles, en particular en hígado y riñones. Se elimina en orina sin metabolizar en 60-80% y un pequeño porcentaje se elimina por la bilis. El resto se expulsa en forma de metabolitos inactivos, también por vía renal.

### *Resistencias*

El desarrollo de resistencia se relaciona con múltiples mecanismos. La resistencia clínica ha ido en aumento y puede deberse a cambios en la permeabilidad celular, pérdida de la capacidad de fijación o sobreproducción o alteración de la dihidrofolato reductasa.

### *Efectos adversos*

Se recomienda no administrar este tipo de fármacos en animales con daño hepático o alteraciones hematológicas. Se reporta que el trimetoprim en dosis altas y por periodos prolongados puede generar alteraciones hematológicas de tipo megaloblástico. La administración de ácido fólico previene estos cambios.

**Cuadro 3.75 Valores de LMR (límite máximo de residuos) para trimetoprim**

| Concentración | Tejido |
|---|---|
| 50 µg/kg | Músculo |
| 50 µg/kg | Piel + grasa |
| 50 µg/kg | Hígado |
| 50 µg/kg | Riñón |

## ❑ Ormetoprim

El ormetoprim es una diaminopiridina cuya estructura se relaciona con el trimetoprim y se encuentra en forma de polvo, de color blanco e insípido.

### *Farmacocinética*

Tiene una vida media mucho más prolongada que el trimetoprim en la mayoría de las especies. Debido a ello se prefiere combinarlo con sulfonamidas de larga duración, como la sulfadimetoxina, p. ej., sulfadimetoxina 25% + ormetoprim 5%.

## ❑ Sinergia de las sulfonamidas y diaminopirimidinas en aves

Ambos componentes son antifolatos para las bacterias, interfieren en una fase importante de la biosíntesis de la coenzima tetrahidrofolato. Tienen muy poco o ningún efecto en la coenzima de mamíferos. Las sulfonamidas son antifolato para las bacterias, compiten con el ácido *p*-amino benzoico en la síntesis del ácido dehidrofolico; este paso no ocurre en animales, para los cuales es una vitamina. Antes de la conversión de la coenzima, el ácido dehidrofólico es reducido a su forma tetrahidrofólica, y es sobre esta reducción donde interfiere el trimetoprim compitiendo por combinación con la enzima dehidrofoloato reductasa; esta disminución también ocurre en mamíferos, pero las concentraciones terapéuticas del trimetoprim no afectan la conversión ya que su afinidad sobre las enzimas procariotas es débil, por lo que se podría decir que las sulfonamidas interfieren sólo con la síntesis de folato nuevo y el trimetoprim con su reciclaje. La coenzima actúa en particular como un acarreador de un fragmento 1-C y el reciclaje ocurre ya que después de la donación la coenzima regresa al pool de folato, en su mayor parte en forma de tetrahidrofolato pero una porción en forma de dehirfolato. Esta última porción es regresada más allá de la forma impuesta por el trimetoprim. El trimetoprim no sólo interfiere en la nueva síntesis, sino que también lo hace en el reciclaje. Es la mezcla de los efectos de la sulfonamida y, en secuencia, del trimetoprim lo que explican, al menos en parte, la sinergia. Esta misma concordancia se da *in vitro* con diversas combinaciones de sulfonamidas y diaminopirimidinas (dimetroprim, ormetoprim, trimetoprim, aditoprim, baiquilotrim).

Un punto clave a destacar es la proporción de los elementos de la sinergia referida de sulfonamidas con trimetoprim. Se ha propuesto para mantener la sinergia *in vitro* y tal vez *in vivo*, la actuación simultánea de al menos 20 partes de sulfonamida por una de trimetoprim. No obstante, tiene que considerarse que la proporción puede ser mucho más estrecha en presencia de fluidos orgánicos, ya que se ha demostrado que el efecto de la mayoría de los antibacterianos se disminuye en proporciones superiores al 50 y 70%, en presencia de materia orgánica. Si la proporción de 20 a uno aumenta más de 20 partes de sulfonamida o menos de una porción de trimetoprim, se pierde la mencionada sinergia *in vitro* y se desconoce la situación *in vivo*, en presencia de materia orgánica. Es de destacar que la suma algebraica de los efectos de los fármacos por separado es 20 veces menor al efecto observado de la mezcla en las proporciones mencionadas.

Asimismo, es importante señalar que la presentación farmacéutica de cinco partes de sulfa y una de trimetoprim en todas las presentaciones veterinarias proviene de una extrapolación directa de lo que se utiliza en medicina humana, en la cual se han realizado estudios que validan la existencia de la sinergia *in vivo*, en virtud de que tanto la sulfonamida elegida (sulfametoxasol) como el trimetoprim tienen un comportamiento farmacocinético muy similar con vida media de eliminación ($T_{1/2}$) de 10 horas. En contraste, la $T_{1/2}$ del trimetoprim en pollo de engorda fluctúa entre una y dos horas; de tal suerte, cuando se aplica una sulfonamida con trimetoprim a pollo de engorda es factible suponer que la buscada sinergia sólo ocurra en una fracción inicial del tiempo, en el que coincidan las proporciones adecuadas de los fármacos en plasma y tejidos y que, pasado este momento teórico, los efectos antibacterianos ya no sean sinérgicos y por lo tanto 20 veces inferiores en potencia antibacteriana.

En la farmacología veterinaria existen una gran cantidad de errores derivados de la extrapolación directa de datos farmacológicos de medicina humana. Por lo que es factible suponer que se utilizan diversas sulfonamidas con trimetoprim, pensando que se logra una sinergia cuando quizás ésta no suceda, ni aun poco después de la dosificación.

Si bien la sinergia entre sulfas trimetoprim existe *in vitro*, no se han hecho estudios comparativos de la actividad antibacteriana/concentración de las mezclas sulfas-trimetoprim con el efecto antibacteriano/concentración que tendría la sulfonamida sola, administrada en concentraciones equivalentes. Tampoco se ha demostrado que la mejor proporción de los preparados farmacológicos en veterinaria sea de 5:1 y por tanto no se han evaluado otras proporciones como 5:5 o 5:10. Tampoco se ha diseñado un preparado específico para aves que pueda basar su eficacia en la liberación sostenida o en pulsos del trimetoprim. Los beneficios de cubrir esta limitante pueden ser considerables, porque el rediseñar para una especie específica un fármaco es como descubrir una nueva molécula. Por ejemplo el florfenicol inyectable goza de patente internacional para Schering, dado que el preparado farmacéutico es único y diseñado en particular para enfermedades respiratorias en bovinos; de igual manera preparar farmacéuticamente una mezcla de sulfacloropiridacina-trimetoprim para aves, en la que el trimetoprim garantice una farmacocinética complementaria con la sulfonamida, puede redituar en un efecto clínico 20 veces más potente que el observado hasta ahora utilizando principios activos a costo accesible.

En principio se deben realizar isobologramas para averiguar si una mezcla de dos o más fármacos demuestra compatibilidad (sinergia, potenciación, sumación); esto es, cultivos bacterianos con cantidades variables de los dos antibacterianos, desafiando el crecimiento de los patógenos en contra de los que se ha de aplicar el medicamento. En ese sentido, es claro que la mezcla de sulfonamida y trimetoprim es sinérgica *versus Escherichia coli* y *P. multocida*. Pero, además de realizar pruebas *in vitro*, las sinergias deben demostrarse *in vivo* tomando en cuenta que se debe observar la farmacocinética de los componentes. Por ejemplo, la neomicina pudiera tener un efecto complementario con la oxitetraciclina *versus Escherichia coli —in vitro—*, pero dado que la neomicina no se absorbe, su eficacia a nivel sistémico es por evidencia nula. En otras palabras, la mezcla de antibacterianos debe ser tanto racional como complementaria *in vitro*, pero sobre todo *in vivo*.

Cuando se analiza la cinética plasmática de la sulfacloropiridacina (o cualquier otra sulfonamida) con el trimetoprim en pollos de engorda (figura 3.38) se aprecia que la sinergia desaparece a las seis horas de haber administrado la combinación vía el agua de bebida. También se estima que la redosificación del trimetoprim puede generar concentraciones plasmáticas más compatibles con el mantenimiento de la proporción ya mencionada. Clínicamente la repercusión debe ser importante, ya que el efecto sumado de la sulfonamida con el trimetoprim, es 20 veces inferior al efecto de la acción conjunta.

Las variables de la farmacocinética de SCP y TMP en pollo se obtienen utilizando las técnicas analíticas específicas para ambos fármacos, por ejemplo, cromatografía, los cuales se encuentran publicados. De ahí se sugiere que, si se alcanzan las concentraciones proporcionales de SCP y de TMP en el suero, entonces la actividad antibacteriana optimizada seguirá. Esto es, sin embargo, pura especulación, los resultados de los análisis químicos no se pueden traducir en directo a la actividad antibacteriana ejercida por las diferentes proporciones de SCP y de TMP que ocurren, en cierto plazo, dentro del ave. Además, tales técnicas no reflejan la influencia negativa de los componentes del suero en la potencia antibacteriana de esta combinación. Por ello, para evaluar mezclas de sulfonamida trimetoprim se debe utilizar una técnica analítica microbiológica cuantitativa, o sea una unidad de actividad-concentración expresada en µg/ml. Cuando se usa una matriz que permita la liberación sostenida de trimetoprim, se logra una actividad como la que se presenta en la **figura 3.39**. En ella la variable de AUC, de la mezcla de sulfacloropiridacina-trimetoprim complementada por la liberación sostenida del trimetoprim en el agua de bebida, es superior a los valores logrados con cantidades

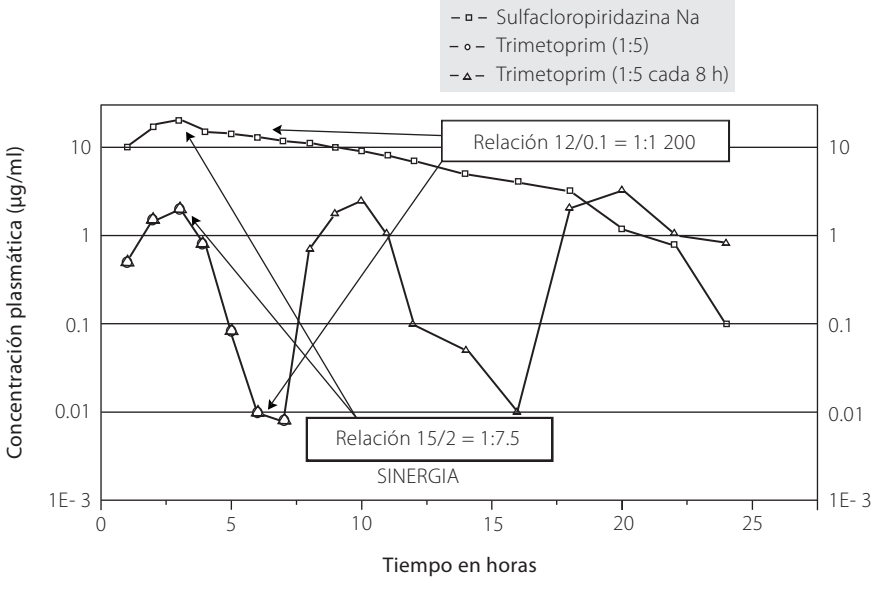



**Figura 3.39** Relación de los perfiles séricos de sulfacloropiridacina Na y trimetoprim una vez al día. Nótese la perdida de la relación 1:16 (trimetoprim: sulfonamida) para lograr una sinergia por más de 3-4 horas.

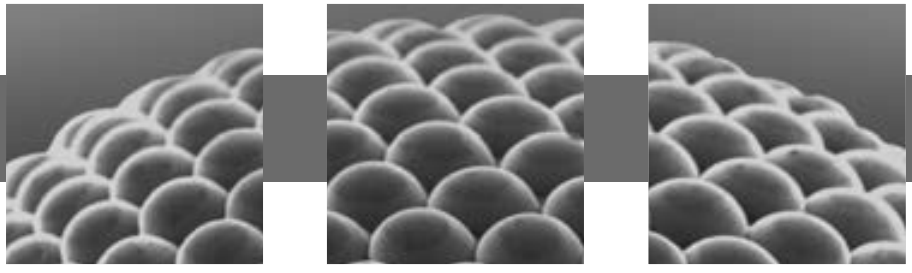
**Cuadro 3.76 Variables farmacocinéticas de tres preparados de sulfacloropiridacina-trimetoprim. Siendo un antibacteriano tiempo dependiente, el pico logrado con la sulfa-TMP sin liberación sostenida, no tiene efecto terapéutico ponderable. En contraste, la sulfa-TMP (1:1) con liberación sostenida del TMP brinda un efecto sinérgico por 24 horas**

| | Grupo | | |
|---|---|---|---|
| **Variable** | **Sulfacloropiridacina/ TMP (1:1) con liberación sostenida de TMP** | **Sulfacloropiridacina/ TMP (1:1) sin liberación sostenida del TMP** | **Sulfacloropiridacina/ TMP (5:1)** |
| $T_{1/2\,\beta}$ (h) | 3.76 + 1.42<br>a | 1.64 + 0.54<br>b | 1.66 + 0.65<br>b |
| $Cp_{máx}$ (µg/ml) | 12.4 + 4.7<br>a | 17.2 + 5.7<br>b | 10.3 + 3.6<br>a |
| $T_{máx}$ (h) | 5.43 + 2.60<br>a | 2.36 + 1.14<br>a | 2.43 + 1.01<br>a |
| AUC (µg/mlº h) | 210 + 20<br>a | 86 + 9<br>b | 52 + 5<br>b |
| RT (h) | 10.9 + 2.2<br>a | 4.7 + 1.8<br>b | 4.9 + 1.05<br>b |

$T_{1/2\,\beta}$ = vida media de eliminación; $Cp_{máx}$ = concentración plasmática máxima; $T_{máx}$ = tiempo para lograr $Cs_{máx}$; AUC = área bajo la curva como medida de biodisponibilidad; AUMC = área bajo la curva-momento de cero con extrapolación de la fase terminal; RT = tiempo medio de resistencia

equivalentes pero sin liberación sostenida o que la proporción clásica de sulfonamida trimetoprim convencional (5:1). Se ha demostrado que si se administra de forma experimental sulfametoxazol y trimetoprim en un proporción 4:1, se logra sinergia sólo durante la primera hora. Se logran un par o tres horas más con una proporción simple de 2.5:1, pero en exclusiva una proporción de 1:1 y con liberación sostenida logra una sinergia de 24 horas. Las variables farmacocinéticas del gráfico de la figura anterior se presentan en el **cuadro 3.76**.

# Capítulo 4



# Resistencias bacterianas

## Introducción

El desarrollo de resistencia a los antibacterianos es uno de los fenómenos mejor documentados de la evolución biológica, cuya causa principal sobre su surgimiento y propagación se atribuye a su consumo indiscriminado, tanto en animales como en humanos.[1] Dicha situación es considerada como un gran problema de salud pública que afecta seriamente en la clínica pecuaria.

Es indudable que los principales mecanismos de la gran diversidad de resistencias, generados con el paso de los años, son los cortos tiempos generacionales y las grandes poblaciones de procariotas[2] en las cuales con frecuencia están surgiendo variantes por mutaciones o recombinaciones de ADN; además del traslado de información genética en forma horizontal y vertical ya sea de ADN homólogo o no homólogo.

[1] Según investigaciones recientes, en países europeos el consumo de antibacterianos es de más de una tonelada por día, mientras en Estados Unidos, las cifras ascienden a 10 500 toneladas de ingrediente activo al 100 de pureza por año.

[2] Dícese de aquellas células sin núcleo celular diferenciado y cuyo ADN se encuentra disperso en el citoplasma.

Descubrimientos de nuevos antibacterianos, así como la síntesis, o la mejora de los ya existentes, han provocado una auténtica revolución en el tratamiento de las enfermedades bacterianas, tanto en el hombre como en los animales; sin embargo, la versatilidad y capacidad para adaptarse que poseen algunos microorganismos han impedido que los tratamientos antibacterianos sean efectivos en su totalidad. Algunos antibióticos no crean resistencia, pero inducen una selección de bacterias o mutantes resistentes, a lo cual se le conoce como presión de selección.

Desde la aparición de los primeros antibacterianos se reportó la presencia de bacterias resistentes y, aunque la quimioterapia ha doblegado las grandes epidemias bacterianas del pasado, las enfermedades infectocontagiosas siguen constituyendo un serio problema para la humanidad. Nuestra área de acción no es la excepción, por lo que podemos decir que la industria avícola está siendo afectada por dicha situación, pese a los grandes esfuerzos realizados por controlar y erradicar las bacterias causantes de un sinnúmero de enfermedades. Asimismo, la presión selectiva ejercida a partir de la producción de antibacterianos, ha logrado una verdadera supervivencia darwiniana de los más aptos, favoreciendo una diseminación de microorganismos con recursos de resistencia que, en muchas ocasiones, dificulta o imposibilita los tratamientos.

A pesar de todo lo anterior, algunos quimioterapéuticos de última generación han sembrado la semilla de la esperanza en cuanto al combate a los efectos antibacterianos; por ejemplo, por la tendencia de las fluoroquinolonas a conservar su eficacia. En el mismo sentido y según algunos investigadores evolucionistas, la mayor parte de las especies bacterianas que han sido seleccionadas de modo natural —por cambios genéticos mutacionales o por presión— son resistentes a una gran variedad de antibacterianos; aunque se recomienda precaución en su manejo, pues se estima que esta misma adaptación provoque una disminución a su supervivencia en medio de otros factores ecológicos.

Es probable que la presión de los antibióticos conduzca, en muchos casos, a un equilibrio entre cepas sensibles y cepas resistentes. En apoyo a esta visión menos apocalíptica de la resistencia bacteriana, está el hecho de un descenso comprobado en la frecuencia de cepas resistentes a los antibióticos de mayor tiempo de uso, lo que quizá indique el alcance de cierto equilibrio.

Para algunos científicos existen las bacterias denominadas “mutante-mutador”, en las que identifican como principal característica el provocar, con una rapidez extraordinaria, nuevas mutaciones en casi todo el genoma de la bacteria. En general, cuando no están sometidas a presión de selección, la mutación bacteriana es baja y puede producirse en un gen bacteriano cuyo producto es un sitio activo de uno o más antibióticos. Al modificarse el sitio “blanco” o “diana” (lugar de acción del medicamento), la efectividad del fármaco es ineficaz, por lo que es importante considerar que si las bacterias aumentan su tasa de mutación (la cual puede elevarse de mil a más veces su proporción), la posibilidad de que se modifiquen sitios diana terapéuticos será mayor, con lo que se elevaría el riesgo de aparición de resistencias a muchos antibacterianos (hipermutación) y la eficacia clínica y terapéutica disminuirían de manera considerable.

Así, no resulta adecuado hablar de aparición de nuevos microorganismos, sino de bacterias hipermutadoras que se convierten en resistentes a los antibióticos en forma rápida y fácil. Las aves no adquieren por fuerza a la bacteria mutadora por nuevo contagio, sino que la bacteria puede coexistir con

la flora normal, lo que demuestra que la variante surge en el organismo del ave y prospera gracias a la presión de selección continua de las terapias antibacterias a las que son sometidas, generando defectos en genes y proteínas de las propias bacterias que facilitan así los errores en la respuesta bacteriana. Si estos "errores" no se detectan y corrigen, la bacteria tiene un mayor grado de variabilidad genética. En tal situación, los expertos han reconocido que los antibióticos, y de modo probable cualquier otro generador de estrés, pueden producir una aceleración de la evolución biológica por la selección de bacterias hipermutadoras, lo cual confirma algunas teorías evolutivas sobre la selección de bacterias con una alta tasa de mutación en ambientes con nivel de estrés elevado. Una vez adaptadas, las bacterias mutadoras son seleccionadas y deberán recuperar su tasa normal de mutación.

## ❑ Criterios de clasificación de las mutaciones

Cada antibacteriano se caracteriza por poseer un espectro natural de actividad, el cual abarca a las especies bacterianas que, en su estado natural, sufren una inhibición parcial o total en alguna etapa metabólica de su crecimiento, o replicación por el mecanismo de acción de dicho antibacteriano. A estas especies bacterianas se les denomina "sensibles", mientras aquellas en las que los antibacterianos no ejercen efecto alguno se les conocen como "naturalmente resistentes". Esta distinción está dada por las características estructurales propias de la bacteria y del mecanismo de acción del antibacteriano.

La clasificación de las resistencias bacterianas varía sobremanera y pueden catalogarse según la naturaleza de la bacteria, del material genético o de sus características metabólicas y pueden ser transmitidas entre microorganismos de un mismo género (transmisión horizontal) y entre microorganismos de géneros diferentes (transmisión vertical). (Ver **cuadro 4.1**.)

Existen otras denominaciones de resistencia que listaremos a continuación.

*Resistencia relativa o intermedia*. Significa que ocurre un incremento gradual del valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a través del tiempo, lo cual implica que para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del bacteriano es, en este caso, dependiente de la concentración.

*Resistencia absoluta*. Sucede un incremento súbito en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de un cultivo durante o después de la terapia, por lo que resulta ineficaz el incremento de la dosis clínica usual. Ejemplo de ello es *Pseudomonas* sp, que se hace resistente a gentamicina, y *Streptococcus pneumoniae*, muy resistente a penicilina y levofloxacina; en ambos casos es necesario cambiar de agente terapéutico.

*Seudorresistencia*. Ocurre una resistencia *in vitro* pero una efectividad *in vivo*.

*Tolerancia antibiótica*. Fenómeno en el que la diferencia entre la concentración mínima bactericida (CMB) y la CMI es muy grande, lo cual ocurre con relaciones CMB/CMI mayores a ocho, permitiendo la persistencia del microorganismo.

Nuevas investigaciones en genética molecular han sido un punto importante para comprender, y tratar de establecer, las bases de los mecanismos de resistencia bacteriana a diversos antibióticos; de aquellas se desprenden, como principales componentes de resistencia a nivel ultraestructural, las siguientes:

**Cuadro 4.1 Clasificación de las resistencias**

| Clasificación | Características |
|---|---|
| Sentido de la transmisión de la resistencia | Horizontal: entre microorganismos de un mismo género<br>Vertical: entre microorganismos de géneros diferentes |
| Naturaleza de la bacteria | Dependiendo de las características morfofuncionales de las bacterias. (grampositivas, gramnegativas, ácido alcohol resistentes, etc.)<br>• Sensibilidad natural<br>• Resistencia natural |
| Dependiendo de las bacterias que son resistentes | • *Resistencia natural*: El metabolismo, crecimiento, replicación o síntesis enzimáticas propias de la bacteria impiden el efecto del antibacteriano<br>• *Resistencia adquirida*: es una característica propia de ciertas cepas, dentro de especies bacterianas naturalmente sensibles, cuyo material genético ha sido modificado por mutación o adquisición de genes. Son evolutivas y su frecuencia a menudo depende de la utilización de los antibióticos<br>• *Resistencia cruzada*: un mismo mecanismo de resistencia afecta a varios antibióticos dentro de una misma familia<br>• *Resistencia asociada*: afecta a varios antibióticos de familias diferentes, se debe generalmente a la asociación de varios mecanismos de resistencia |
| Según el grado de resistencia | • Resistencia relativa o intermedia<br>• Resistencia absoluta<br>• Seudorresistencia<br>• Tolerancia antibiótica |
| Material genético homólogo o no | • Mutación<br>• Material genético externo |
| Metabolismo bacteriano | Las características propias de la bacteria se modifican por algún cambio en el material genético.<br>• Disminución de la permeabilidad hacia el antibiótico<br>• Inactivación enzimática del antibiótico<br>• Modificación química de la diana sobre la que actúa el antibiótico<br>• Síntesis de una enzima resistente |

- Mutación

  Las mutaciones génicas son espontáneas, por lo que se les considera aleatorias al afectar genes inespecíficos con una frecuencia de $10^{-5}$ y $10^{-10}$ por cada división celular. En tal caso, la labor del antibiótico es seleccionar mutantes resistentes espontáneos que surgen en la población, fenómeno que parece ser independiente del agente selectivo. Así, la presencia de los antibacterianos inhibe o mata las bacterias silvestres sensibles, pero no afecta a los pocos individuos que por mutación espontánea hayan adquirido un alelo resistente. Estos microorganismos son los que al final mantienen su multiplicación y, por ende, continúan con el proceso infeccioso en el animal.

- Introducción de material genético (homólogo o no)

  La introducción de material genético parece ser más importante por estar considerado como el más extendido en los casos de resistencias, pudiendo otorgar fuerza a varios antibióticos al mismo tiempo, además de que no provoca —en general— disminución en la tasa de crecimiento de las bacterias ni en sus propiedades de virulencia.

Este tipo de resistencia está representado por la transmisión o transferencia de material genético por los denominados plásmidos[3] de resistencia a los antibióticos.[4] Éstos, promueven un fenómeno de intercambio genético dependiente de contactos célula-célula, llamado *conjugación*, el cual no sólo se da entre células de la misma especie, sino entre especies distintas, causando distintos grupos de plásmidos R entre los que se encuentran los de bacterias patógenas. En la actualidad son abundantes en todo el mundo las cepas con resistencias múltiples codificadas por plásmidos, complicando, por obvias razones, las terapéuticas antibacterianas. Son abundantes, de manera particular, las multirresistencias en *Pseudomonas* sp y en enterobacterias, desde donde pueden ser transferidos a una amplia gama de bacterias gramnegativas. La *conjugación* constituye el mecanismo más común de transferencia de genes de resistencia antibiótica, mientras la *conjugación bacteriana* es la transferencia de una hebra de ADN cromosomal de un donador, a través de un pili sexual (o tubo de unión o conjugativo), a una célula receptora durante una forma de fusión celular bien localizada. La transferencia conjugal genética se realiza bajo el control genético del plásmido y no por el cromosoma bacterial.

Como se mencionó, los plásmidos son intercambiados con facilidad entre diferentes bacterias de igual o distinta especie y, de modo habitual, portan genes no esenciales para crecimiento y multiplicación de la célula, pero que codifican para diversos grupos de proteínas. Pueden conducir una variedad de genes, aportando así resistencia para distintos tipos de antibióticos. Un plásmido llega a codificar para genes que admiten la producción de toxinas o pili, consienten el uso de fuentes de energía alternativas, expresan factores de virulencia, proveen resistencia a metales pesados y reúnen funciones de transferencia y replicación.

Se ha demostrado que algunos plásmidos contienen una región móvil denominada transposón, que está limitada por secuencias muy repetidas que le permiten desplazarse del plásmido al ADN cromosómico. La inserción de un transposón a un gen lo interrumpe y codifica para rasgos parecidos como, por ejemplo, la resistencia antibiótica. El vínculo entre un transposón y su huésped es semejante al de un parásito y su huésped. La importancia de los transposones radica en la replicación de las bacterias a las cuales transfirió genes de resistencia. En la actualidad, la evidencia sugiere que la resistencia a penicilina y tetraciclina se ha diseminado con amplitud por plásmidos que contienen transposones.

Además de los plásmidos R conjugativos (que se transfieren por los denominados "pilis" o "pelos" sexuales) existen otros no conjugativos que, sin embargo, pueden ser transferidos entre distintas bacterias por otros medios:

- Transducción mediada por bacteriófagos (fagos): es un proceso a través del cual el ADN exógeno es transferido de una bacteria a otra mediante un fago que, literalmente, lo inserta. La fuente de ADN puede ser de un plásmido dentro de la célula o abarcar una porción del cromosoma bacteriano. En la transducción, la bacteria es infectada por el fago, inyectando su material genético dentro de la bacteria.

---

[3] Un plásmido es un pequeño trozo extracromosómico de ADN circular, cerrado covalentemente, que por lo regular se replica de manera autónoma en el citoplasma bacteriano.

[4] Comúnmente nombrados "plásmidos R".

- Transformación en la cual el ADN desnudo de plásmidos puede ser captado por una bacteria sensible receptora. Las bacterias adquieren segmentos libres de ADN del ambiente. No es un proceso de ocurrencia natural en la mayoría de los microorganismos, pues se requiere vasta manipulación para producir transformación *in vitro*.
- Plásmidos no conjugativos movilizables que pueden ser transferidos por otro plásmido conjugativo compatible residente en la misma célula. La mayoría de los plásmidos poseen una gran capacidad de adaptación en respuesta a una presión selectiva ambiental (antibióticos sobre uso o presentes en los medios naturales de las bacterias), lo cual, en un estricto sentido clínico, los hace peligrosos en potencia.

Dentro de las principales características de los plásmidos se pueden enumerar:

- Son capaces de conferir, al mismo tiempo, varias resistencias a las bacterias que los adquieran.
- Tienen capacidad de diseminación de modo "horizontal" (entre bacterias distintas de la misma especie o de distinta especie).
- Pueden estar constituidos por transposones, de modo que tienen flexibilidad para adquirir nuevos genes a partir de otra diferente.
- Cuando no existe presión selectiva, llegan a perderse de la mayor parte de las bacterias de una determinada población, pero su modo de transmisión los capacita para diseminarse con rapidez a la mayoría de la población, cuando la ocasión lo requiere (cuando vuelve la presión selectiva).
- En general no poseen efectos negativos sobre los demás caracteres de la bacteria (incluyendo su patogenicidad).
- Muchos de ellos responden a mayores concentraciones de antibiótico, aumentando su número de copias.
- La resistencia mediada por mutaciones es un problema clínico menor, comparado con la transferencia genética de resistencia por plásmidos y transposones.

## Principales mecanismos bioquímicos implicados en la resistencia a antibióticos

Ya sea por mutación o por plásmidos, los principales mecanismos bioquímicos que confieren resistencias bacterianas se pueden agrupar de la siguiente manera:

- Cambios de la permeabilidad hacia el antibiótico.
- Destrucción e inactivación enzimática del antibiótico.
- Modificación o hiperproducción del sitio diana sobre el que actúa el antibiótico.
- Desarrollo de vías metabólicas alternativas.
- Síntesis de una enzima resistente.

Algunos mecanismos bioquímicos de resistencia bacteriana se resumen y ejemplifican en el **cuadro 4.2**.

**Cuadro 4.2 Algunos tipos de resistencia por mecanismos bioquímicos**

| **Antibacteriano** | **Sitio de modificación por la mutación** |
|---|---|
| Aminoglicósido | Cambios en la proteína receptora de la subunidad 30S. |
| β-lactámicos | Alteraciones o aparición de nuevas proteínas fijadoras de penicilinas |
| Eritromicina y clindamicina | Metilación del ARN ribosomal en la subunidad 50S. |
| Quinolonas | Alteraciones en la ADN girasa. |
| Trimetoprim | Cambios en la dihidrofolato reductasa bacteriana |
| Sulfonamidas | Cambios en la dihidropteroico sintetasa |
| Rifampicinas | Alteraciones en la ARN polimerasa ADN dependiente. |
| Vancomicina | Cambios en los péptidos de la pared celular bacteriana |
| **Antibacteriano** | **Enzima de resistencia** |
| Aminoglicósidos | Adenilantes, acetilantes y fosforilantes. |
| Cloranfenicol | Acetiltransferasa |
| β-lactámicos | β-lactamasas |

A continuación se describe en forma resumida cada uno de los mecanismos bioquímicos que confieren resistencia bacteriana.

**1. Cambios de la permeabilidad hacia el antibiótico**

*Disminución de la membrana externa.* Esto se da por lo común en las barreras bacterianas preexistentes. Tal es el caso de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, la que representa una barrera natural para muchos antibacterianos; por ejemplo: la vancomicina y la bacitracina no pueden atravesar las porinas o poros de la membrana. No todas las bacterias son impermeables a los mismos antibióticos y, entre las menos impermeables, se puede mencionar a *Haemophilus* sp, misma que limita con claridad el paso de β-lactámicos. Las enterobacterias suelen tener una permeabilidad intermedia. Las bacterias del género *Pseudomonas* sp son resistentes a la mayoría de antibióticos β-lactámicos, porque éstos no pueden pasar a través de la membrana externa; incluso se han aislado mutantes que resisten a los β-lactámicos de última generación como la piperacilina y el imipenem-astreonam.

*Modificación de la permeabilidad de la membrana interna.* Otra forma de resistencia de la bacteria consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de una capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos. En otros casos, la firmeza se debe a alteraciones en la cápsula: algunos neumococos reacios a estreptomicina y eritromicina dependen de este tipo de mecanismo.

*Eflujo activo*. Aparece debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas, con lo que se altera la producción de energía y se disminuye no sólo la entrada del antibiótico, sino que a su vez las bacterias reducen la concentración interna de éste, promoviendo su extracción activa. Este tipo de mecanismos otorga resistencia a tetraciclinas, flouoroquinolonas, cloranfenicol, β-lactámicos,

antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario de, por ejemplo, *E. coli*, debido a que la cicloserina entra aprovechando el sistema de transporte y a que determinados mutantes son incapaces de transportar estos aminoácidos resistentes a la cicloserina.

*Mecanismos de extrusión activa del antibiótico*. Como es sabido, las membranas biológicas son barreras para compuestos hidrofílicos, los cuales necesitan vías especiales para atravesar las membranas. En contraste, resulta muy sencillo para los compuestos anfifílicos, cuyo vehículo por excelencia son las bombas de extrusión. Aunque desde hace algunos años es conocida la utilidad de bombas de eflujo e influjo, es muy reciente su reconocimiento como mecanismos de apoyo a la resistencia bacteriana. A últimas fechas se han empezado a caracterizar las proteínas y estructuras que se benefician de este tipo de bombas, identificadas ya en número bastante grande en el transporte de antibióticos bacterianos. (Ver **cuadro 4.3**.)

Los sistemas de bombas vinculados con las bacterias han sido clasificados dependiendo de diversos criterios, ya sea por su relación filogenética, fuente de energía o especificidad de sustrato. A partir de dichos juicios se ha considerado como base de ordenamiento una nomenclatura de cuatro dígitos. De esta manera, la mayor parte de las bombas de eflujo de los eucariotas se encuentran dentro del grupo denominado transporte activo primario, las cuales utilizan varias formas de energía y actúan contra diversos fármacos. El segundo grupo, denominado transporte activo secundario, actúa por lo regular mediante transportadores y antitransportadores, los cuales son predominantes en bacterias, de manera particular contra un gradiente de energía. Dentro de los principales transportadores de eflujo se menciona a tres superfamilias de proteínas membranales (**cuadro 4.4**): la familia del

**Cuadro 4.3 Clasificación de las principales familias de bombas de eflujo**

| Mecanismo | Superfamilia | Subfamilia | Nombre de la bomba |
|---|---|---|---|
| Transporte activo (simport, antiport, uniport) Mmr | Pequeña resistencia Multifármacos (SMR "small resistence multidrug") | Pequeño eflujo multifármacos | EmrE |
| | Transporte endosomal multifármaco | | MTP |
| | Resistencia de la división nodular (RND "resistance nodulation cell división family") | Eflujo hidrófobo anfifílico | Acr<br>Mex<br>MtrD<br>AmrB |
| | Facilitadores mayores (MF "Major facilitator superfamily") | Antitransportadores $H^+$ | Tet, CmlA, Bcr, NorA, Blt, EmrB, MdfA, LfrA, Mef, Cmr, Tap |
| Transporte activo primario | ABC-ATO | Exportadores de fármacos | MsrA, LmrA, OleC, SrmB, Tirc |
| | | Resistencia multifármacos | MDR1 |
| | | Resistencia pleiotrópica a los fármacos | Pdr5, Snq2, CDR1, AtrA |
| | | Transporte conjugado | Tcf1, Yor1, MRP1-6 |

**Cuadro 4.4 Principales bombas de eflujo y antibacterianos sobre los cuales actúan para generar resistencia**

| Bombas de eflujo bacterianas | | Antibiótico |
|---|---|---|
| Transportadores de oligopéptidos sep-T-1 | | Antibióticos β-lactámicos |
| Acarreador-$H^+$-mediado | | Quinolonas |
| PepT1 | | β-lactámicos |
| Bomba de eflujo-ATP dependiente | | Ciprofloxacina |
| SMR<br>Actúa sobre sustratos multicatiónicos lipofílicos | | Tetraciclinas, eritromicina, sulfadiazina |
| RND<br>Actúa sobre sustratos cargados anfifílicos | | Tetraciclinas, fluoroquinolonas, eritromicina, rifampicina, β-lactámicos, cloranfenicol, aminoglicósidos |
| MFS<br>Actúa sobre sustratos mono o dicatiónicos anfifílicos | | Tetraciclinas, fluoroquinolonas, ritromicina, lincosamidas, rifampicina, pristinamicina, cloranfenicol, aminoglicósidos |
| ABC | MDR. Actúa sobre sustratos catiónicos o neutros anfiflílicos | Fluoroquinolonas, lincosamidas, macrólidos, rifampicina, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicósidos |
| | MRP1-6. Actúa sobre sustratos orgánicos, aniónicos y posiblemente hidrofóbicos | Fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos |

facilitador mayor (MF); pequeña resistencia multifármacos (SMR) y la familia de transportadores ATP unión específica ("*binding cassette*"/ABC). Es importante considerar que, dentro de sus formas de energía, los ABC utilizan energía de la hidrólisis del ATP, mientras los MF y SMR emplean un gradiente electroquímico con el cual se intercambian protones externos por fármacos.

Las *multidrug resistance* (MDR) se encuentran presentes, si no en todas las bacterias, sí en la mayoría, incluyendo las cepas silvestres susceptibles a quinolonas y otros antibacterianos.

La no activación de algunas bombas provoca hipersusceptibilidad a los antibacterianos; por el contrario, bajos niveles de resistencia a algunos antibacterianios pueden suscitarse por un incremento en la expresión de estas bombas. Un ejemplo de ello es que, dentro de la familia de fluoroquinolonas existen diversos derivados —dependiendo de la bacteria y de las bombas de eflujo—, entre las cuales algunos son usados de manera muy incipiente como sustratos para las bombas (**cuadro 4.5**).

**2. Destrucción e inactivación enzimática del antibiótico**

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Ejemplos de éstas son: β-lactamasa, β-lactamasa de amplio espectro, eritromicina estereasa y enzimas modificadoras de aminoglicósidos, cloranfenicol, lincosamidas y estreptograminas. Se sabe que los antibióticos β-lactámicos como penicilina, oxacilina y cefalosporinas actúan inhibiendo la enzima D-alanin carboxipeptidasa (*penicillin binding proteins/* PBP), encargada de la síntesis de la pared; la β-lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico, resultando un derivado ácido inactivo. Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuente, producido por bacterias gramnegativas, para las cuales se han elaborado múltiples codificaciones; no obstante, por su forma de producción se clasifican en cuatro grandes grupos:

**Cuadro 4.5 Ejemplos de los principales transportadores para las fluoroquinolonas en bacterias grampositivas y negativas**

| Especie bacteriana | *Componentes del sistema de eflujo* | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Bomba** | **Proteínas de fusión membranal** | **Proteína membranal externa** | **Gen regulatorio de la mutación** |
| ***Bacterias gramnegativas*** | | | | |
| *Pseudomonas aeruginosa* | MexB, MexD, MexF, MexY | MexA, MexC, MexE, MexX | OprM, OprJ, OprN, OprM | mexR, nfxB, mexT, mexZ |
| *Escherichia coli* | AcrB | AcrA | TolC | AcrR, mara |
| ***Bacterias grampositivas*** | | | | |
| *Staphylococcus aureus* | NorA | - | - | Promotores de mutación flqB, arlRS |
| *Streptococcus pneumoniae* | PmrA | - | - | ¿? |

- Por localización genética (cromosomas o plásmidos).
- Por exposición genética (constitutiva o inducida).
- Por producción primaria (dependiente del microorganismo).
- Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

En paralelo, por su amplia difusión, se deben reconocer algunos de estos antibióticos codificados por plásmidos:

- Enzimas de amplio espectro que hidrolizan las bencilpenicilinas y la cefaloridina.
- Oxacilinasas que degradan oxacilinas y similares (OXA-1, OXA-2), la tipo A producida por *Staphylococus aureus*, enterobacterias (TEM-1, SMV-1), éstas últimas (*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, respectivamente) de alta importancia pues codifican las β-lactamasas de amplio espectro capaces de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monolactámicos.
- Carbenicilinasas que hidrolizan penicilina.
- β-lactamasas de espectro extendido.
- Oximino β-lactamasa diferentes a las β-lactamasas de espectro extendido.
- Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximino β-lactámicos, resistentes a la inhibición del clavulanato.
- Carbapenemasas.

## ❑ Resistencia a β-lactámicos

Está dada por la acción de las β-lactamasas (penicilinasa), las cuales son capaces de abrir el anillo β-lactámico de la penicilina, dando por resultado la producción de ácido peniciloico, mismo que carece de actividad antibacteriana. La misma situación se da para las cefalosporinas, en donde las

β-lactamasas (cefalosporinas) generan un producto inactivo inestable que se descompone de manera acelerada. La susceptibilidad de rotura del anillo β-lactámico, por las lactamasas, depende de la naturaleza de la cadena lateral (grupo acilo, R).

Existen dos tipos de β-lactamasas dependiendo de su origen:

Las β-lactamasas codificadas por cromosoma y de bajo nivel (β-lactamasas de tipo TEM) se encuentran bien distribuidas entre bacterias gramnegativas y confieren resistencia tanto a cefalosporinas como a penicilinas. La resistencia está dada por una selección de mutantes resistentes por exposición de las bacterias a concentraciones subterapéuticas.

Las β-lactamasas de origen plasmídico, localizadas en la bacteria grampositiva *Staphylococcus aureus* y de las cuales existen en cuatro variantes, son responsables del aumento de cepas resistentes de esta especie surgidas en los años de 1950. Se trata de enzimas inducibles, es decir, aquellas cuyo gen que codifica la β-lactamasa se promueve por pequeñas cantidades de penicilina o cefalosporina, produciendo enormes cantidades que inactivan al β-lactámico en el entorno de la bacteria. El gen responsable es dotado por plásmidos de tipo R que llevan genes de resistencia para otros antibióticos. Cabe señalar que en las bacterias gramnegativas se han descubierto unos 20 tipos de β-lactamasas de codificación plasmídica. Suelen ser enzimas de síntesis constitutiva que se expresan a bajos niveles y cuya localización es periplásmica, permitiendo neutralizar al antibiótico antes de que llegue a las proteínas diana de los β-lactámicos en la pared celular. Algunas de ellas vienen codificadas por genes plasmídicos que forman parte de transposones (p. ej., el Tna50 o el Tn*4*).

## ❑ Resistencia a otros antimicrobianos

La resistencia al cloranfenicol está determinada por una enzima inactivante denominada cloranfenicol-acetiltransferasa (CAT), que por lo general se codifica por genes plasmídicos. Dicha enzima convierte al cloranfenicol en un derivado 3-acetoxi, que pasa a la posición uno, ocurriendo una segunda acetilación catalizada en forma enzimática, que genera el producto final, 1,3-diacetoxicloranfenicol; los derivados mono o diacetilados son inactivos.

Otra vía para inactivar al antibiótico es su "modificación enzimática", es el caso de las enzimas modificadoras de aminoglicósidos codificadas en plásmidos. Entre las principales enzimas responsables de catalizar la modificación están: acetil transferasa (AAC), fosfatidil transferasa (APH) y adenil transferasa (ANT o AAD). Cuando un aminoglicósido es inactivado ya no puede unirse a la subunidad 30S ribosomal y, por lo tanto, pierde la capacidad para interferir en la síntesis de proteínas. El mecanismo de resistencia a eritromicina es común a lincosamidas y estreptograminas (grupo MLS). La producción de eritromicina estearasa, cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Se han descrito estearasa I y estearasa II confinadas a gramnegativos. La alteración del cloranfenicol es realizada por una enzima intracelular, el cloranfenicol acetil transferasa (CAT), existente tanto en grampositivos como en gramnegativos. Esta enzima acetila los dos grupos hidroxilo y previene la unión del cloranfenicol al ribosoma 50S.

Para los aminoglicósidos los procesos de resistencia por inactivación enzimática se pueden agrupar en tres tipos: fosforilación, adenilación y acetilación. Los procesos de resistencia pertenecientes a los dos primeros tipos se dan sobre los grupos –OH susceptibles, mientras que las acetilaciones recaen sobre determinados grupos $–NH_2$. La modificación enzimática de los aminoglicósidos ocurre en el espacio periplásmico o en la membrana citoplásmica y produce los siguientes efectos:

a) El antibiótico modificado covalentemente ya no puede usar el mecanismo de transporte facilitado a través de la membrana; por lo tanto, accede en menor cantidad al citoplasma.
b) El compuesto modificado ya no puede afectar al ribosoma, por lo que no ejecuta acción inhibitoria sobre el crecimiento de la bacteria.

**3. Modificación o hiperproducción de la diana de acción**

Los antibacterianos ejercen su acción al unirse en específico con diferentes agentes (proteínas [en mayor medida], sitios específicos de la anatomía celular [como pared celular], subunidad 50S, 30S ribosomales, etc.), que forman parte de los procesos esenciales de la supervivencia de la bacteria. En las bacterias resistentes, la modificación de estas proteínas puede afectar la afinidad del antibiótico, sin interferir con su función. En la mayoría de las bacterias es suficiente la modificación de un solo aminoácido para que se produzca dicho efecto. Dentro de las proteínas modificables se encuentran las ribosómicas, las de pared celular y algunas de enzimas esenciales (**cuadro 4.6**).

Existen mutantes que son resistentes y dependen, a la vez, de un antibiótico determinado y que sólo son capaces de desarrollarse en presencia del antibiótico. Este hecho puede explicarse por la producción de dianas alteradas que sólo son funcionales cuando se modifican por el antibiótico. Entre éstas están algunas cepas de *Enterococcus* sp, dependientes de vancomicina o de *Mycobacterium tuberculosis* subordinados a estreptomicina.

**4. Desarrollo de vías metabólicas alternativas**

Se produce en mutantes auxótrofos que dependen del aporte de sustratos para la síntesis de productos que, por lo regular, se obtienen a través de vías metabólicas en las que participan las enzimas in-

**Cuadro 4.6 Modificación de sitios diana para algunos antibacterianos**

| Antibióticos | Sitio diana modificado |
|---|---|
| Quinolonas | Modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB que codifican para las topoisomerasas II y IV. |
| Sulfonamidas y trimetoprim | Modificaciones de la sintetasa de hidropteorato y dihidrofolato reductasa. |
| Rifampicina | Cambios en un aminoácido en la subunidad 13 de la RNA polimerasa. |
| Aminoglicósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas | Modificaciones a nivel de múltiples subunidades como las 30s, 50s ribosomales. |
| Tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos | Metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S |
| Gentamicina, tobramicina y amikacina | Mutación del péptido S12 de la subunidad 30S |

**Cuadro 4.7 Principales patógenos para los que se hacen seguimientos de resistencia antimicrobiana**

| Infección sistémica / respiratoria | Infección sistémica / entérica |
|---|---|
| *Escherichia coli* | *Salmonella* sp |
| *Pasteurella multocida* | *Erysipela rhusiopathiae* |
| *Ornithobacterium rhinotracheale* | *Clostridium perfringens* |
| *Haemophilus paragallinarum* | *Brachyspira pilosicoli* |
| *Mycoplasma synoviae* | *Staphylococcus* sp |
| *M. gallisepticum, meleagridis* e *iowae* | Otros |

hibidoras de los antibióticos. Por ello, el microorganismo es capaz de crecer a pesar de la inhibición enzimática ejercida por el antibiótico. Un ejemplo clásico es la resistencia a trimetoprim en bacterias dependientes de timina, pues los microorganismos son capaces de sintetizar timidilato por el aporte externo de timina por una vía biosintética, en la que actúa una timidina fosforilasa y una timidina quinasa que produce timidina, en vez de acudir a la vía habitual, que se encuentra bloqueada por la acción del trimetoprim.

**5. Síntesis de una nueva enzima resistente**

- Determinados plásmidos R portan genes de resistencia a sulfonamidas, que codifican una dihidropteroico sintetasa muy resistente a la acción de estos quimioterapéuticos, debido a que tienen una afinidad 10 000 veces menor que la enzima normal codificada por el cromosoma. Para el trimetoprim los plásmidos R llevan un gen que codifica una dihidrofolatorreductasa (DHFR). Algunos *Staphylococcus aureus* producen una forma especial de proteína PBP2 (la llamada PBP2a), que posee una baja afinidad por los β-lactámicos, incluyendo la meticilina (el gen codificador se encuentra en un transposón).

En función de todo lo anterior y considerando las concentraciones séricas o plasmáticas que se pueden lograr con los diferentes antimicrobianos en condiciones de dosificación estándar, resulta relevante ejemplificar cómo se encuentran distribuidas las principales entidades patológicas en aves. En el **cuadro 4.7** se presenta una guía para estudiar los principales patógenos en aves comerciales, en tanto que en los **cuadros 4.8** y **4.9** se muestran diversas sensibilidades de algunos antimicrobianos contra *Escherichia coli*.

Juegan un papel muy importante en las infecciones respiratorias y sistémicas *Salmonella* sp, *Pasteurella multocida, Ornithobacterium rhinotracheale* y *Haemophillus paragallinarum*. La prohibición reciente de promotores de crecimiento en la Unión Europea y que a menudo mostraban cierta actividad contra *Clostridium perfringens*, ha resultado en el aumento de casos de enteritis necrótica en pollos y pavos. Así, en la literatura existe un volumen impresionante de datos de concentración mínima inhibitoria (CMI) y aunque ya se presentó una tendencia de las CMI, es importante mencionar que se deben realizar análisis constantes por granja, por consorcio y por región de las tendencias de las CMI.

**Cuadro 4.8 Sensibilidad de *Escherichia coli* con control estricto en el uso de antibacterianos**

| Antimicrobiano (concentración por sensidisco en µg) | Sitio 1 (n = 2 86) | Sitio 2 (n = 198) porcentaje de sensibilidad | Global (n = 484) |
|---|---|---|---|
| Apramicina (15) | 98 | 98 | 98 |
| Neomicina (10) | 79 | 89 | 83 |
| Espectinomicina (25) | - | 88 | 88 |
| Linco-/ espectinomicina (150) | 91 | - | 91 |
| Amoxicilina (2) | 15 | - | 15 |
| Ampicilina (10) | - | 62 | 62 |
| Doxiciclina (30) | 56 | - | 56 |
| Tetraciclina (10) | 46 | 61 | 52 |
| Trimetoprim / sulfadiazina (25) | 72 | 82 | 76 |
| Enrofloxacina (5) | 99 | 98 | 99 |
| Difloxacina (10) | 95 | - | 95 |

Asimismo y considerando que las CMI son el principal reflejo de la aparición de resistencias bacterianas, vale la pena observar que:

- La CMI es la concentración más baja de un antibacteriano, que inhibirá el crecimiento de un organismo.
- La concentración $CMI_{50}$ inhibirá el 50% de los tipos bacterianos de diferentes bacterias probadas.
- La $CMI_{90}$ es la concentración que inhibe el 90% de las cepas en un estudio o región definida.
- Rango es la variación entre la bacteria más sensible y la menos sensible.
- La concentración efectiva o "punto de partida" (*breakpoint* o *breaking point*) se establece a partir de conocer la CMI y relacionarla con la concentración terapéutica lograda en estudios de farmacocinética. Para propósitos regulatorios, este nivel o concentración (*breaking point*) se

**Cuadro 4.9 Comparación de sensibilidad a *E.coli* (%) en diferentes países con control estricto en uso de antibacterianos**

| País | Reino Unido | EU | Canadá | USA (pavos) |
|---|---|---|---|---|
| **No. de aislamientos** | **484** | **1 154** | **294** | **1 204** |
| Apramicina | 98 | - | 97 | - |
| Neomicina | 83 | 94 | 50 | 13 |
| Espectinomicina | 88 | - | 38 | 54 |
| Ampicilina | 62 | 66 | 58 | 67 |
| Tetraciclina | 52 | 55 | 11 | - |
| Trimetoprim / sulfadiazina | 76 | 64 | 78 | 87 |
| Enrofloxacina | 99 | 97 | 99 | 99 |

**Cuadro 4.10 CMI para *E. coli* en Estados Unidos en pavos (µg/ml) después de 1 204 aislamientos**

| Antimicrobiano | $CMI_{50}$ | $CMI_{90}$ | Rango |
|---|---|---|---|
| Ampicilina | 4.0 | >32 | 1->32 |
| Ceftiofur | 0.5 | 1.0 | 0.13->32 |
| Enrofloxacina | <0.03 | 0.13 | <0.03-8 |
| Florfenicol | 4.0 | 8.0 | 0.25->64 |
| Gentamicina | 0.5 | 32 | <0.06->64 |
| Neomicina | 16 | 512 | 0.5->512 |
| Espectinomicina | 16 | >128 | 8->128 |
| Sulfametazina | >512 | >512 | 16->512 |
| Tetraciclina | >32 | >32 | 0.25->32 |
| Trimetoprim / sulfadiazina | 0.13 | 2.0 | 0.003->16 |

sitúa por encima del $CMI_{90}$. Dicho en términos clínicos, lograr concentraciones por arriba del *breaking point* significa que hay una alta probabilidad de que el producto inhiba el crecimiento de ese microorganismo (efecto bacteriostático) y permita que el propio sistema inmune del ave sea capaz de destruirlo, teniendo como conclusión el efecto terapéutico deseado y una baja mortalidad ante la presencia de la enfermedad infectocontagiosa provocada por los patógenos.

En Estados Unidos, las CMI necesarias para lograr la inhibición de crecimiento de *E. coli* en pavos se presenta como ejemplo del nivel de sensibilidad de un país en el que se cuida el uso de muchos promotores del crecimiento tipo antibiótico (**cuadro 4.10**). Lo mismo se identifica en Canadá ante *Pasteurella multocida* (**cuadro 4.11**).

**Cuadro 4.11 CMI (µg/ml) y por ciento de sensibilidad de *Pasteurella multocida* en Canadá después de 107 aislamientos**

| Antimicrobiano | Sensibilidad (%) | $CMI_{50}$ | $CMI_{90}$ | Rango |
|---|---|---|---|---|
| Ampicilina | 100 | - | - | - |
| Ceftiofur | 100 | - | - | - |
| Danofloxacina | - | 0.03 | 0.25 | <0.008-1.0 |
| Eritromicina | 73 | - | - | - |
| Gentamicina | 93 | - | - | - |
| Lincomicina | - | 32 | 64 | 0.25->64 |
| Penicilina | 100 | - | - | - |
| Espectinomicina | 87 | 32 | 64 | <1->128 |
| Sulfisoxazol | 60 | - | - | - |
| Trimetoprim / sulfadiazina | 100 | - | - | - |
| Tetraciclina | 93 | - | - | - |
| Oxitetraciclina | - | <0.5 | 16 | <0.05->64 |

**Cuadro 4.12 CMI (µg/ml) de *Ornithobacterium rhinotracheale* en Bélgica a 45 aislamientos y en Hungría a 12 aislamientos**

| | Bélgica | | | Hungría | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Antimicrobiano** | **$CMI_{50}$** | **$CMI_{90}$** | **Rango** | **$CMI_{50}$** | **$CMI_{90}$** | **Rango** |
| Ampicilina | 4 | 8 | 0.12-16 | 0.12 | ≥64 | ≤0.06-≥64 |
| Ceftiofur | 8 | 16 | 1-32 | - | - | - |
| Lincomicina | >64 | >64 | >64 | 1.0 | 32 | 1.0-32 |
| Tilmicosina | >64 | >64 | 0.5->64 | 0.12 | 0.25 | ≤0.06-1.0 |
| Tilosina | 8 | 16 | 1-16 | 0.12 | 4.0 | ≤0.06-8.0 |
| Enrofloxacina | 2 | 8 | 0.12-2 | 4.0 | 8.0 | ≤0.06-8.0 |
| Doxiciclina | 8 | 16 | 0.12-16 | - | - | - |
| Tiamulina | 0.12 | 0.25 | 0.12-0.25 | 0.25 | 2.0 | <0.06-2.0 |

En el **cuadro 4.12** se presentan los patrones de resistencia bacteriana (*Ornithobacterium rhinotracheale*), en dos países en los que se distingue la frecuencia de uso por la disponibilidad comercial de los antibacterianos.

En el **cuadro 4.13** se observa la variación entre $CMI_{50}$ y $CMI_{90}$ para *Haemophilus paragallinarum* en Japón.

Resulta claro que las concentraciones requeridas de oxitetraciclina para efecto bacteriostático pocas veces se logran con dosis bajas de 400 y 600 ppm, y una biodisponibilidad del 20%. Lo contrario ocurre para ofloxacina si se emplea en el agua y en dosis bolo (10 a 15 mg/kg), ya que su 60 a 70% de biodisponibilidad logrará concentraciones séricas máximas de 2 y 3 mg/ml.

Entre los principales patógenos en la avicultura se cuenta a los micoplasmas, en particular *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae* en gallinas y pollos y *Mycoplasma meleagridis* en

**Cuadro 4.13 CMI (µg/ml) para *Haemophilus paragallinarum* en Japón para 24 aislamientos**

| **Antimicrobiano** | **$CMI_{50}$** | **$CMI_{90}$** | **Rango** |
|---|---|---|---|
| Ofloxacina | 0.05 | 0.1 | 0.05-0.2 |
| Oxitetraciclina | 3.13 | 3.13 | 0.78-12.5 |
| Doxiciclina | 0.39 | 1.56 | 0.2-1.56 |
| Espectinomicina | 6.25 | 6.25 | 1.56-25 |
| Cloranfenicol | 0.39 | 0.78 | 0.39-0.78 |
| Tianfenicol | 0.39 | 0.39 | 0.1-1.56 |
| Tiamulina | 3.13 | 6.25 | 0.78-6.25 |
| Tilosina | 3.13 | 6.25 | 0.78-12.5 |
| Sulfametoxazol | 50 | 100 | 25-200 |
| Trimetoprim | 0.2 | 0.78 | 0.1-1.56 |
| Trimetoprim / S (1:20) | 3.13 | 3.13 | 1.56-3.13 |

**Cuadro 4.14 Rango de CMI (µg/ml) de varios antibacterianos para *Mycoplasma gallisepticum* y *M. synovivae*, durante dos periodos en Japón**

| Antimicrobiano | *Mycoplasma gallisepticum* | |
|---|---|---|
| | 1975-1989 (175 aislamientos) | 1990-2000 (66 aislamientos) |
| Tiamulina | 0.0039-0.78 | 0.006-0.39 |
| Tilosina | 0.01-75 | 0.006-400 |
| Oxitetraciclina | 0.12-10 | 0.05-200 |
| Lincomicina | 0.4-64 | 0.125-6.25 |
| Enrofloxacina | 0.01-0.25 | 0.0125-2.0 |
| | ***Mycoplasma synoviae*** | |
| Tiamulina | 0.031-1.0 | 0.006-0.5 |
| Tilosina | 0.015-75 | 0.006-50 |
| Oxitetraciclina | 0.06-0.08 | 0.025-100 |
| Lincomicina | 0.31-6.0 | 0.05-1.56 |
| Enrofloxacina | 0.1-1.0 | 0.025-1.56 |
| | ***Mycoplasma meleagridis*** | |
| Tiamulina | 0.03-1.0 | 0.025-3.13 |
| Tilosina | 0.015-3.0 | 0.78-50 |
| Oxitetraciclina | 0.3-5.0 | 0.05-25 |
| Lincomicina | 0.5-5.0 | 0.05-25 |
| Enrofloxacina | 0.015-1.0 | 0.1-3.13 |

pavos como los principales patógenos implicados en el complejo respiratorio; problema difícil de erradicar en la mayoría de las granjas y control resulta clave para el éxito comercial de muchas empresas (aunque la medicación casi siempre lo logra), ya se han realizado estudios en los que se alcanza a distinguir una tendencia a la resistencia, como se muestra en el **cuadro 4.14**, realizado en Japón entre 1975 y el año 2000.

**Cuadro 4.15 Porcentajes de sensibilidad de cepas de *Salmonella* sp aisladas de campo en tres países con diferente intensidad de uso de antimicrobianos**

| Antimicrobiano | Canadá | Reino Unido | México |
|---|---|---|---|
| Ampicilina y/o amoxicilina | 66 | 90 | 50 |
| Apramicina | 100 | 100 | 85 |
| Ceftiofur | 100 | - | 90 |
| Enrofloxacina | 98 | (89) | 45 |
| Florfenicol | - | - | 65 |
| Gentamicina | 73 | - | 52 |
| Neomicina | 83 | 99 | 25 |
| Espectinomicina | 37 | - | 20 |
| Sulfonamida sola | 27 | 75 | 12 |
| Tetraciclina | 32 | 87 | 22 |
| Doxiciclina | - | - | 62 |
| Trimetoprim / sulfonamida | 98 | 84 | 82 |

Para *Salmonella* sp las variaciones de las MIC pueden ser notables entre países con un control distinto de este problema y otros en los que no se ha superado esta patología. Es de destacar el efecto aún potente de la mezcla sulfonamida/trimetoprim *in vitro*, que sin lugar a duda se traducirá en efectos clínicos notables si la medicación se hace por un tiempo prolongado (véase **cuadro 4.15**), pero sobresale también la reducción de la sensibilidad de este patógeno en México.

Por último, en el **cuadro 4.16** se presenta una relación de los antimicrobianos que se deberían incluir en un programa de vigilancia de resistencia bacteriana en veterinaria, a fin de tener elementos o criterios para la selección empírica de antibacterianos a usar en brotes futuros y para contar con una idea del impacto que ejercen algunos antibacterianos en la salud pública.

**Cuadro 4.16 Antimicrobianos para inclusión en programas de vigilancia de resistencia bacteriana en veterinaria**

| Microorganismo | Antimicrobiano |
|---|---|
| *E. coli* (incl. VTEC O 157)<br>*Salmonella* sp<br>*Yersinia* sp | **Vigilancia de rutina**<br>Ampicilina, amoxicilina, clavulanato, apramicina, gentamicina, cloranfenicol, neomicina, kanamicina, estreptomicina, amikacina, tetraciclinas, sulfonamidas, ácido nalidíxico, trimetoprim / sulfonamida, cefotaxima.<br>**Vigilancia reforzada**<br>Ciprofloxacina, cefoxitina, ceftazidina, cefotaxima más clavulanato (para ampliar el espectro a β-lactamasa sensible). |
| *Campylobacter* sp | **Vigilancia de rutina**<br>Ampicilina, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclinas, ciprofloxacina, ácido nalidíxico, kanamicina. |
| *Staphylococcus* sp | **Vigilancia de rutina**<br>Penicilina, amoxicilina / clavulanato, eritromicina, tilosina, tetraciclinas, neomicina, novobiocina, trimetoprim / sulfonamida.<br>**Vigilancia reforzada**<br>Meticilina, oxacilina, cefoxitina, vancomicina, ácido fusídico, linezolida, virginiamicina, quinupristina / dalfopristina, posiblemente en algunas circunstancias una fluoroquinolona con un espectro ampliado a grampositivas y algunos compuestos de cefalosporinas y cloranfenicol. |
| *Streptococcus* sp | **Vigilancia de rutina**<br>Penicilina, eritromicina, tilosina, tetraciclinas, neomicina, amoxilina / clavulanato, trimetoprim / sulfonamida<br>**Vigilancia reforzada**<br>Acido fusídico, virginiamicina, posiblemente en algunas circunstancias una fluoroquinolona con un espectro ampliado a grampositivas y algunas cefalosporinas, cloranfenicol. |
| *Enterococcus* sp | **Vigilancia de rutina**<br>Ampicilina, gentamicina, estreptomicina, vancomicina, virginiamicina, quinupristina / dalfopristina, eritromicina, tetraciclinas, flavomicina, bacitracina, salinomicina, avilamicina. |
| *Pasteurella* sp<br>*Heamophilus* sp | **Vigilancia de rutina**<br>Penicilina, ampicilina, tetraciclinas, eritromicina, tilosina, sulfonamida / trimetoprim, florfenicol, enrofloxacina. |
| *Brachyspira* sp | **Vigilancia reforzada**<br>Tiamulina |

## Lecturas recomendadas


Aeschlimann, J. R., L. D. Dresser, G. W. Kaatz, and M. J. Rybak. Effects of NorA inhibitors on *in vitro* antibacterial activities and postantibiotic effects of levofloxacin, ciprofloxacin, and norfloxacin in genetically related strains of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43:335–340.

Ahmed, M., C. M. Borsch, A. A. Neyfakh, and S. Schuldiner. Mutants of the *Bacillus subtilis* multidrug transporter Bmr with altered sensitivity to the antihypertensitive alkaloid reserpine. J. Biol. Chem. 1993; 268:11086-11089.

Ahmed, M., C. M. Borsch, S. S. Taylor, N. Vasquez-Laslop, and A. A. Neyfakh. A protein that activates expression of a multidrug transporter upon binding the transporter substrates. J. Biol. Chem. 1994; 269:28506-25813.

Ahmed, M., L. Lyass, P. N. Markham, S. S. Taylor, N. Vasquez-Laslop, and A. A. Neyfakh. Two highly similar multidrug transporters of *Bacillus subtilis* whose expression is differentially regulated. J. Bacteriol. 1995; 177:3904-3910.

Aínsa, J. A., M. C. J. Blokpoel, I. Otal, D. B. Young, K. A. L. De Smet, and C. Martín. Molecular cloning and characterization of Tap, a putative multidrug efflux pump present in *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium tuberculosis*. J. Bacteriol. 1998; 180:5836-5843.

Aires, J. R., T. Köhler, H. Nikaido, and P. Pleásiat. Involvement of an active efflux system in the natural resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to aminoglycosides. Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43:2624-2628.

Alisky, J. *et al.* Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. *J. Infect.* 1998; 36, 5-15.

Altenberg, G. A., C. G. Vanoye, J. K. Horton, and L. Reuss. Unidirectional fluxes of rhodamine 123 in multidrug-resistant cells: evidence against direct drug extrusion from the plasma membrane. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994; 91:4654-4657.

Ames, G. F.-L., C. S. Mimura, and V. Shyamala. Bacterial periplasmic permeases belong to a family of transport proteins operating from *E. coli* to human: traffic ATPases. FEMS Microbiol. Rev. 1990; 75:429-446.

Ariza, R. R., S. P. Cohen, N. Bachhawat, S. B. Levy, and B. Demple. Repressor mutations in the *marRAB* operon that activate oxidative stress genes and multiple antibiotic resistance in *Escherichia coli*. J. Bacteriol. 1994; 176:143-148.

Ariza, R. R., Z. Li, N. Ringstad, and B. Demple. Activation of multiple antibiotic resistance and binding of stress-inducible promoters by *Escherichia coli* Rob protein. J. Bacteriol. 1995; 177:1655-1661.

Balaban, N. *et al.* Autoinducer of virulence as a target for vaccine and therapy against *Staphylococcus aureus. Science* 280, 1998; 438–440.

Baquero, F., and J. Blázquez. Evolution of antibiotic resistance. TREE 1997; 12:482–487.

Baranova, N. N., and A. A. Neyfakh. Apparent involvement of a multidrug transporter in the fluoroquinolone resistance of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 1997; 41:1396-1398.

Behr, M. *et al.* Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science* 284, 1999; 1520-1523.

Bensch, K.W. *et al.* hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett.* 1995; 368, 331-335.

Bolhuis, H., D. Molenaar, G. Poelarends, H. W. van Veen, B. Poolman, A. J. M. Driessen, and W. N. Konings. Proton motive force-driven and ATP-dependent drug extrusion systems in multidrug-resistant *Lactococcus lactis*. J. Bacteriol. 1994; 176:6957-6964.

Bolhuis, H., G. Poelarends, H. W. van Veen, B. Poolman, A. J. M. Driessen, and W. N. Konings. The lactococcal *lmrP* gene encodes a proton motive force-dependent. 1995.

Brenwald, N. P., M. J. Gill, and R. Wise. Prevalence of a putative efflux mechanism among fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42:2032-2035.

Brenwald, N. P., M. J. Gill, and R. Wise. The effect of reserpine, an inhibitor of multi-drug efflux pumps, on the in-vitro susceptibilities of fluoroquinolone-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* to norfloxacin. J. Antimicrob. Chemother. 1997; 40:458-460.

Breukink, E. *et al.* Use of the cell wall Lipid II by a pore-forming peptide antibiotic. *Science* 286, 1999; 2361-2364.

Calva, J.J. *et al.* In *Antibiotic resistance: from molecular basics to therapeutic options* (Amabile-Cuevas, C.F., ed.), 1996; pp. 78-79, R.G. Landes.

Cohen, M. L. Epidemiology of drug resistance: implications for a Cohen, S. P., H. Hächler, and S. B. Levy. 1993. Genetic and functional analysis of the multiple antibiotic resistance (*mar*) locus in *Escherichia coli*. J. Bacteriol. 1992; 175:1484-1492.

Cohen, S. P., L. M. McMurry, and S. B. Levy. *Mara* locus causes decreased expression of OmpF porin in multiple-antibiotic-resistant (Mar) mutants of *Escherichia coli*. J. Bacteriol. 1988; 170:5416-5422.

Cohen, S. P., S. B. Levy, J. Foulds, and J. L. Rosner. Salicylate induction of antibiotic resistance in *Escherichia coli*: activation of the *mar* operon and a *mar*-independent pathway. J. Bacteriol. 1993; 175:7856-7862.

Davies, J. Bacteria on the rampage. *Nature* 383, 1996; 219-220.

Ernst, R.K. *et al.* Specific lipopolysaccharide found in cystic fibrosis airway *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* 286, 1999; 1561-1565.

Ge, M. *et al.* Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding D-Ala-D-Ala. *Science* 284, 1999; 507-511.

Gokhale, R.S. *et al.* Dissecting and exploiting intermodular communication in polyketide synthases. *Science* 84, 1999; 482-485.

Guerrier-Takada, C. *et al.* Phenotypic conversion of drug-resistant bacteria to drug sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 1997; 8468-8472.

Harder, J. *et al.* A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 387, 1997; 861.

Heinemann, J.A. How antibiotics cause antibiotic resistance. *Drug Discov. Today* 4, 1999; 72-79.

Huttner, K.M. and Bevins, C.L. Antimicrobial peptides as mediators of epithelial host defense. *Pediatr. Res.* 45, 1999; 785-794.

Kristiansen, J.E. and Amaral, L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 40, 1997; 319-327.

Levy, S.B. The challenge of antibiotic resistance. *Sci. Am.* 278, 1998; 46-53.

Lloyd, A.W. Monitor: molecules and profiles, *Drug Discov. Today* 5, 1998; 122.

Lloyd, A.W. Monitor: molecules and profiles. *Drug Discov. Today* 3, 1998; 480.

Martínez, A. *et al.* Expression of adrenomedullin and its receptor in normal and malignant human skin: a potential pluripotent role in the integument. *Endocrinology* 138, 1997; 5597-5604.

Mason, H.S. *et al.* Edible vaccine protects against *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin (LT); potatoes expressing a synthetic LT-B gene. *Vaccine* 16, 1998; 1336-1343.

Neyfakh, A. A. The multidrug efflux transporter of *Bacillus subtilis* is a structural and functional homolog of the *Staphylococcus* NorA protein. Antimicrob. Agents Chemother. 1992; 36:484-485.

Nikaido, H. Outer membrane barrier as a mechanism of antimicrobial resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33:1831-1836.

Nikaido, H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. Science, 1994; 264:382-388.

Nowak, R. Hungary sees an improvement in penicillin resistance. *Science,* 1994; 264, 364.

Ocaktan, A., H. Yoneyama, and T. Nakae. Use of fluorescent probes to monitor the subunit proteins of the MexA-MexB-OprM drug extrusion machinery in *Pseudomonas aeruginosa*. J. Biol. Chem. 1997; 272:21964-21969.

Olano, C., A. M. Rodríguez, C. Méndez, and J. A. Salas. A second ABC transporter is involved in oleandomycin resistance and its secretion by *Streptomyces antibioticus*. Mol. Microbiol. 1995; 16:333-343.

Paulsen, I. T., R. A. Skurray, R. Tam, M. H. Saier, Jr., R. J. Turner, J. H. Weiner, E. B. Goldberg, and L. L. Grinius. The SMR family: A novel family of multidrug efflux proteins involved with the efflux of lipophilic drugs. Mol. Microbiol. 1996; 19:1167-1175.

Pizza, M. *et al.* Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 287, 1816-1820.

Roccanova, L. and Rappa, P., III Antibiotic Rotation. *Science* 287, 2000; 803.

Saido-Sakanaka, H. *et al.* Synthesis and characterization of bactericidal oligopeptides designed on the basis of an insect anti-bacterial peptide. *Biochem. J.* 338, 1999; 29-33.

Salyers, A. and Amabile-Cuevas, C.F. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 1997; 2321-2325.

Stachelhaus, T. *et al.* Engineered biosynthesis of peptide antibiotics. *Biochem. Pharm.* 52, 1996; 177-196.

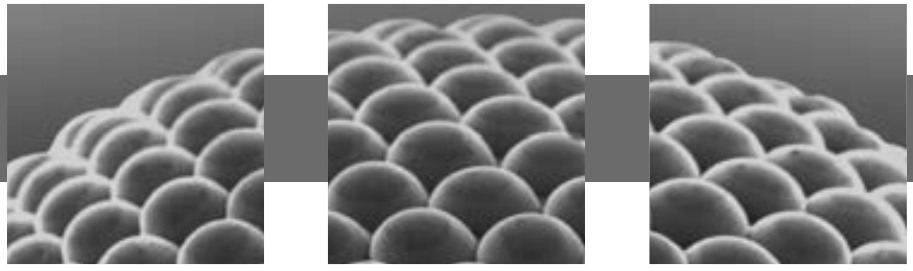
Tettelin, H. *et al.* Complete genome sequence of *Neisseria meningitides* serogroup B strain MC58. *Science* 287, 2000; 1809-1815.

Thennarasu, S. and Nagaraj, R. Synthetic peptides corresponding to the b-hairpin loop of rabbit defensin NP-2 show antimicrobial activity. *Biochem.Biophys. Res. Comm.* 254, 1999; 281-283.

Toney, J.H. *et al.* Antibiotic sensitisation using biphenyl tetrazoles as potent inhibitors of *Bacteroides fragilis* metallo-β-lactamase. *Chem. Biol.* 5, 1998; 185-196.

Tossi, A. *et al.* Design of synthetic antimicrobial peptides based on sequence analogy and amphipathicity. *Eur. J. Biochem.* 250, 1997; 549-558.

# Capítulo 5



# Bioseguridad

Las enfermedades infectocontagiosas son uno de los principales problemas en la industria avícola, representando mermas millonarias para los productores. Con el objetivo de minimizar pérdidas —sobre todo en la intención de prevenir pandemias— se pueden seguir diversos métodos que incluyen el control de patógenos causantes de enfermedades y sus vectores. A estos sistemas de control que engloban todos los métodos de prevención de enfermedades se les denomina bioseguridad.

El término bioseguridad es muy amplio y relativamente nuevo y se define como "la seguridad de las cosas vivas o las acciones encaminadas al cuidado para las cosas vivas". En este sentido, la bioseguridad abarca todo aquello que conlleva a la protección de las aves de cualquier tipo de agente infeccioso, ya sean virus, bacterias, hongos y parásitos.

## Introducción

Medicación y prevención de enfermedades en animales, a través de la vacunación, son métodos que han mejorado de forma notable en los últimos años, pero por desgracia no existen vacunas contra muchos de los agentes infectocontagiosos de importancia clínica y económica. Ante esta situación, la higiene y la desinfección adquieren cada vez mayor importancia como piedra angular de la bioseguridad. Como

estrategia, en primer lugar se previenen la desinfección y el ingreso de nuevas enfermedades, pero también se evita la diseminación de una enfermedad cuando llega a surgir. Sin duda alguna podemos afirmar que la desinfección es la clave para terminar con muchas enfermedades en la explotación.

Asumiendo que la bioseguridad consiste en una serie de medidas que forman parte de un plan de defensa estratégico de higiene, que ayuda a mantener la salud de familias enteras de aves, quedará claro que ésta se logrará con la ejecución de acciones estratégicas coordinadas por el personal responsable del cuidado, producción y explotación de los animales. Dicho personal deberá contar con preparación veterinaria sólida, con criterio epidemiológico amplio y entrenado, además de gran capacidad crítica y sentido común para lograr algo tan aparentemente simple: "evitar que los microorganismos lleguen a los animales o impedir que los animales lleguen a donde están los microorganismos".

No obstante en la práctica, un plan de bioseguridad puede llegar a ser en extremo complicado, por lo que las acciones a realizar deben anteponer, siempre, que la estrategia de prevención es la mejor política de cualquier explotación.

La bioseguridad es un componente crucial de las buenas prácticas de manejo, sin embargo, es de suma importancia mantenerse flexibles y abiertos a nuevas tecnologías y desarrollos, conforme se presenten prácticas veterinarias.

Es de primordial exigencia la elaboración de planes de bioseguridad que minimicen el uso de antimicrobianos, dada la densidad de población de las explotaciones avícolas actuales, la rápida repoblación de las instalaciones, la aparición constante de nuevas entidades infectocontagiosas y, entre otros factores, por los retos para balancear los costos de producción con un mínimo de inversión y un máximo de beneficio financiero a las empresas pecuarias. Asimismo, es importante considerar que la producción avícola se ha ido haciendo cada vez más tecnificada, llegando a un nivel que puede convertirse en una amenaza, por las poblaciones que se manejan y su dinamismo; el desastre se encuentra latente en esta industria y puede detonar en cualquier momento, a menos que la vigilancia sea constante y se tenga especial cuidado en las operaciones de la granja, manejo de las aves, control de moscas, fauna nociva, alimentación, desinfección o cualquier otra situación que pueda romper el equilibrio establecido.

Por todo lo anterior, queda entendido que el concepto de bioseguridad es tan amplio como la imaginación, ya que también hace referencia a la localización física de la granja (bioseguridad física), al diseño de la misma (bioseguridad estructural), etc. Así, todo plan de bioseguridad debe ser de naturaleza individual, flexible, versátil, fácil y práctico de aplicar.

## ❑ Programas de bioseguridad

En vista de la gran inversión que implica una granja avícola, las precauciones a tomar en materia de bioseguridad son un pequeño precio que, sin discusión se tiene que pagar, a fin de mantener libre de enfermedades las naves y a la granja en general. En términos generales cualquier programa de bioseguridad ha de contemplar los siguientes aspectos:

- Localización adecuada y diseño de la granja.
- Dirección y construcción de las naves.

- Contacto y cercanía con otras granjas.
- Control de animales extraños a la explotación (animales salvajes, insectos, ratas, ratones, etcétera).
- Limpieza y desinfección de la nave, así como cualquier material y equipo empleado dentro de la granja
- Utilización de parvadas de la misma edad.
- Monitoreo diario del estado de salud de las parvadas.
- Control de visitas y personal ajeno a la explotación.
- Vigilancia del estrés de las aves.
- Revisión de la calidad de agua y alimento.
- Programas de vacunación y medicación de los animales.
- Manejo y control de las deyecciones, cadáveres y materia orgánica.

No debe olvidarse que entre más aves se concentren en una granja, mayor será el número de microorganismos que se desarrollen y mayor riesgo de enfermedades. Entre las medidas básicas para la bioseguridad de la granja, está el esperar a que termine un ciclo de producción antes de introducir una nueva parvada. Se aconseja evitar que las naves se encuentren en la misma dirección del viento, manteniéndolas alejadas unas de otras para prevenir la transmisión de alguna enfermedad entre casetas de la misma granja, ya que los gases, microorganismos y polvo pueden pasar de una nave a otra. Otro aspecto trascendental para la bioseguridad es el control del tráfico dentro de la granja, para lo cual es recomendable mantener cerradas todas las puertas de la granja y un estricto control de entrada a visitantes (ropa y calzado estériles para entrar a las casetas), o de fauna nociva y silvestre como ratas, ratones, pájaros y depredadores.

Un claro ejemplo de flexibilidad y criterio para la implementación de los planes de bioseguridad está dado por el manejo de los gatos que se tienen para control de ratas. En algunas granjas son considerados como portadores potenciales de enfermedades, aunque en ciertos casos las ventajas derivadas de la presencia de gatos en las naves sobrepasan las desventajas, porque cuando se les maneja de forma apropiada pueden controlar con acierto las poblaciones de roedores dentro de las naves, siempre y cuando no sea excesiva la población de roedores. Situaciones como la anterior sólo impedirán un aumento pero no lograrán un control adecuado. Asimismo es importante limitar la entrada y salida de los gatos de granja y utilizar un gato por cada 5 000 aves, nunca teniendo más de cinco gatos por nave (se reduce la actividad de caza); se recomienda que sean animales jóvenes (menores de cinco años), de preferencia hembras (los machos cazan de vez en cuando) y bien alimentados (no es necesario "matarlos de hambre" para que sean buenos cazadores).[1]

Para iniciar cualquier plan de bioseguridad ha de tomarse en cuenta que los principales organismos causantes de enfermedades son introducidos o transmitidos mediante una gran variedad de vías, dentro de las cuales se pueden destacar:

[1] Para algunos ambientalistas y veterinarios es cierta la premisa de que todavía es necesario encontrar un rodenticida que haga un trabajo mejor que un buen gato.

- Portadores dentro de la misma parvada.
- Aves de adquisición reciente.
- Huevos infectados desde las incubadoras.
- Zapatos, manos y ropa de los trabajadores o personal de la granja.
- Polvo, plumas, abono, alimento, equipo contaminado que entra a la granja a través de carros, toneles, cartones de huevo, etcétera.
- Fauna nociva, predadores, ratas y ratones, moscas, insectos, entre otros.
- Vacunas vivas o contaminadas.
- Agua.

A los puntos anteriores se deberá dar la importancia que merecen, pues pueden llegar a ser el punto detonante para el inicio de problemas infectocontagiosos en una nave o más todavía, en toda la granja.

## ❑ Principales factores de control en los programas de bioseguridad

*Localización*

En general, el éxito o fracaso del plan de bioseguridad va a depender de la localización de la granja y de su aislamiento, sin importar la correcta orientación de la nave en función de la altitud y latitud de la zona. Es óptimo que las granjas se localicen a una distancia de 2 y 3 km una de otra (de naves avícolas una distancia mínima 200 m y de otra especie a una distancia mínima 3 km); de igual manera deberá privar el mismo trecho de las carreteras, siempre que se tome la precaución en cuanto a las facilidades de acceso y de servicios (agua, drenaje y luz), así como para el manejo de excretas (tomando en cuenta que la explotación deberá mantenerse alejada y aislada de cualquier centro urbano, matadero, basurero, granja, rancho, entre otras).

En condiciones climáticas óptimas las aves llegan a infectarse por algunos microorganismos que pueden ser transportados en las partículas de polvo por el viento, entre cuyos patógenos de mayor riesgo se encuentran los micoplasmas, además de diversos tipos de bacterias y virus.

Por todo lo anterior, cuanto más aislada se encuentre la granja, menor probabilidad de que sea transitada y visitada por personal ajeno a la misma. Se considera ideal que el camino o carretera de acceso a la granja sea de uso exclusivo para el personal de la misma, a fin de reducir al mínimo el tráfico de camiones e individuos extraños. Es recomendable que las calzadas de acceso estén asfaltadas, para evitar la generación de polvo al paso de los vehículos, pues éste constituye un buen correo para la transmisión de microorganismos.

## ❑ Diseño de las naves

Para establecer un plan de bioseguridad exitoso es imprescindible contar con un buen diseño de las naves, en el que se visualice un adecuado aislamiento, tanto de techos como de paredes y se favo-

rezca el mantenimiento de condiciones ambientales de temperatura y humedad óptimas. Aunque se piensa que las naves de ambiente controlado se encuentran expuestas a menos riesgos, es importante considerar el uso de filtros para bacterias y virus, evitando así su entrada por la toma de aire. La explotación se debe cercar en todo su perímetro, para tener un mayor control de entrada y salida de personal e impedir el paso de fauna nociva o depredadores (mínimo dos metros de altura y cinco metros libres de vegetación en el exterior). El lugar debe contar sólo con dos entradas, cerradas todo el tiempo: una para el personal y otra para los vehículos.

## ❑ Uniformidad de las parvadas

Adquirir las aves y el huevo en granjas libres de enfermedades es una norma, pues obedeciéndola se tendrá la certeza de que no se van a introducir animales enfermos o portadores asintomáticos a la granja.

De igual manera es recomendable utilizar siempre lotes de la misma edad, reduciéndose la contaminación de los animales adultos hacia los más jóvenes o que los animales jóvenes recién adquiridos introduzcan enfermedades a las aves adultas. Si se requiere alojar lotes de diferentes edades, las naves para los distintos lotes deberán estar separadas. El tránsito entre naves ha de ser siempre de las de aves más jóvenes a las de mayor edad. Es conveniente que el personal que manipula las aves acostumbre lavarse las manos cuando se operan aves de distintos lotes, edades o casetas, aunque lo más recomendable es una desinfección completa del personal, así como el uso de ropa estéril por caseta.

Cuando se introducen animales nuevos a la explotación, deben pasar por un periodo de cuarentena (al menos cuatro semanas), el cual servirá para observarlos y, dado el caso, detectar cualquier signo de enfermedad. Durante este lapso es básico realizar análisis patológicos y seroperfiles (estudios en serie) para el diagnóstico de enfermedades infectocontagiosas y parasitarias.

## ❑ Restricción de acceso

Uno de los puntos más delicados e importantes es la restricción de acceso, por lo que es necesario prestarle atención particular, ya que dentro de una granja, en el 90% de las contaminaciones bacterianas actúa el hombre como transmisor.

Para prevenir que las personas sean el vehículo que transporte agentes patógenos a las aves, se debe restringir o disminuir al mínimo su acceso. Además, es de suma importancia llevar registros de cada visitante, sea cual sea el motivo de la visita, pues todo individuo que entre a la granja ha de ser considerado una amenaza potencial para la bioseguridad. La razón de tales precauciones es que muchos de los sujetos que entregan mercancías[2] o que reparan maquinaria, inspectores y todo persona que ingrese a la granja pudo haber hecho una visita anterior a las instalaciones de otras granjas (in-

[2] Los individuos que reparten materias primas deben someterse a procedimientos de limpieza similares, tanto al interior como al exterior de la granja, con la premisa de que sus zapatos pueden venir contaminados de la calle o de otra granja y de que lleven alguna infección a otra granja.

cluyendo rastros y plantas de procesamiento) y adquirir algún contaminante, por lo que su acceso a la granja obliga el uso de ropa estéril y baño previo. Los encargados de las granjas tendrán más control sobre la seguridad si ellos mismos proporcionan la ropa estéril a los visitantes, por lo que se recomienda que cada granja tenga varios sistemas para proveer la vestimenta apropiada (mínimos indispensables: overoles, botas, escafandra y cubrebocas) para los invitados. Dichos artículos se deben desechar después de usados o, de lo contrario, han de esterilizarse antes de ser aprovechados por otro visitante. En el mismo sentido, el ingreso del personal —sin excepción— se hará previa ducha, enfatizando el lavado de cabello y uñas. Cabe tomar en cuenta la importancia de dividir los baños en dos zonas: limpia y sucia, imponiendo el movimiento interno en un solo sentido.

A la entrada de cada nave es necesario colocar pediluvio para la desinfección del calzado, el cual debe contener una solución desinfectante que no se vea muy afectada por la temperatura, materia orgánica o rayos solares y que debe renovarse de acuerdo con las características del desinfectante y su intensidad de uso. Como mínimo se recomienda un cambio de desinfectante semanal y la seguridad de dar una limpieza general a las botas antes de sumergirlas en el pediluvio, para evitar al mínimo su inactivación ante la presencia de materia orgánica. Es importante, a su vez, mantener los vados sanitarios con las concentraciones adecuadas del antiséptico y los recambios, evitando tener una mezcla inactiva.

Con todas estas precauciones, si se llega a detectar alguna enfermedad es indispensable identificar al posible portador dentro de los registros de visitantes, lo cual ayuda a corroborar los posibles periodos de incubación. En el **cuadro 5.1** se muestran las principales plagas de las granjas avícolas y una escala para clasificarlas de acuerdo con el grado de dificultad para controlarlas.

**Cuadro 5.1 Principales plagas de las granjas avícolas y el grado de dificultad para controlarlas**

| Plaga | Dificultad de control |
|---|---|
| Escarabajos negros | 3.3 |
| Moscas de basura | 2.8 |
| Mosca doméstica | 2.7 |
| Ratones | 2.6 |
| Ratas | 2.4 |
| Mosquitos | 2.0 |
| Otros tipos de moscas | 1.7 |
| Ácaros | 1.6 |
| Insectos de la cama | 1.4 |
| Piojos | 1.4 |
| Ácaros del desplume | 1.2 |
| Garrapatas | 1.2 |

El rango de la escala es de 1 a 4, siendo 1 sin dificultad y 4 muy difícil.

El personal de control de ingreso debe impedir la entrada a cualquier tipo de material o vehículo manchado con excremento. Antes de que se introduzca cualquier transporte (carros de alimentos, automóviles de los médicos veterinarios o del personal u otro tipo de vehículo de materiales dentro de la granja) éste deberá ser desinfectado con ayuda de un rociador de alta presión. No se permitirá la entrada de automóviles particulares, por lo que los pasajeros ingresarán caminando, no antes de portar la ropa estéril proporcionada por los encargados, la cual será devuelta al término de la visita para su desecho o esterilización.

Durante las entregas de polluelos se deben observar las prácticas sanitarias de la granja (baño y uso de ropa proporcionada por la estancia).

## ❑ Bioseguridad en el personal

Los veterinarios y los supervisores de las naves, que por rutina van de nave en nave o de una granja a otra, deben tener sumo cuidado en los aspectos de bioseguridad ya que la ropa, las manos y los pies actúan como vehículos en el movimiento de patógenos, por lo que conviene sean conscientes de desinfectarse antes de entrar a otra nave o granja.

Asimismo, todo el personal que trabaja dentro de la granja asumirá, de manera consciente, seguir "la dirección del tráfico", lo cual implica que tienen que bañarse, utilizar ropa limpia y estéril dentro de la granja y al salir nuevamente bañarse y cambiarse de ropa. Después de cada visita, los uniformes, gorras, batas se colocarán en lugares especiales para ser lavados y esterilizados. Es básico que ninguna persona ingrese animales ni material proveniente de otra granja sin la esterilización previa.

Los vigilantes no deben llevar fuera de la granja ningún vehículo utilizado para actividades propias del trabajo interno, incluyendo los carros de la alimentación, de pollos, de huevo, o cualquier otro vehículo para labores internas. Cada transporte debe contar con cubeta, envase con desinfectante, cepillo y una fuente de agua para lavarlo y desinfectarlo con regularidad.

Por último, no debe pasarse por alto uno de los puntos más difíciles: controlar y comprobar que el personal que trabaje en la granja no tenga aves en su casa.

## ❑ Estrés de las aves

Es recomendable evitar que a lo largo del ciclo productivo se presenten situaciones generadoras de estrés, porque disminuyen la respuesta por parte del sistema inmunitario de las aves; favoreciendo la presencia de enfermedades por microorganismos oportunistas que pudieron haberse mantenido en forma latente. Así, es necesario reconocer factores de estrés (ruido, exceso de luz, olores extraños, presencia de personal ajeno a la explotación, presencia de otros animales, inadaptación a los sistemas de alojamiento, cambios de temperatura, humedad, mala ventilación, etc.).

Se ha visto que uno de los factores clave es la contaminación acústica, por lo que se recomienda que la explotación se encuentre alejada de las principales vías de comunicación, que cuente con equipos de ventilación no ruidoso y de reparto automático de forraje para que no generen ruido excesivo.

El control adecuado del ambiente en el cual se desarrollan las aves, así como la calidad de agua y alimento disminuirán los factores de estrés para los animales; no obstante, en caso necesario existen medicamentos específicos para el tratamiento del estrés en las aves. (Véase capítulo 12.)

## ❑ Calidad del alimento

En incontables ocasiones es el propio alimento el vehículo transmisor de enfermedades en las granjas, al encontrarse contaminado por hongos como *Aspergillus flavus*. Una de las medidas principales para el control de las micosis por alimento es el manejo de la humedad en los lugares de almacenamiento, pues su exceso favorece el crecimiento y multiplicación de los hongos. Es recomendable mantener limpios y desinfectados los silos, por lo que conviene tener dos o más para poder hacer uso alterno de ellos y darles tratamientos de calor a los piensos.

## ❑ Vectores

Todo esfuerzo realizado para minimizar los vectores (portadores) significa una disminución en la presencia de enfermedades en la granja y, por lo mismo, ahorro en los costos de producción. Existe una gran cantidad de vectores, cuya presencia y cantidad varía según la localización geográfica y el clima, etc. Entre los vectores más comunes presentes en las granja se pueden mencionan roedores, aves salvajes, insectos, fauna silvestre y parásitos internos y externos; todos ellos facilitadotes directos en el ingreso de agentes patógenos a las aves. Por lo regular los patógenos son transmitidos a las aves por medio de fomites como materia fecal, plumas, polvo, viento, residuos de alimento, alimento o agua contaminada.

## ❑ Plagas

Las hormigas, ratas, ratones, escarabajos y otros animales actúan como vehículos para la transmisión de enfermedades, además de ser considerados como plagas en la producción avícola por el hecho de influir de manera directa en la disminución de las ganancias de peso de la parvada o de la producción de huevo ha resultado en una disminución de los ingresos del productor y, sobre todo, en la calidad de los productos. Con el tiempo han ido evolucionando los métodos para el control de plagas, por lo que en la actualidad se cuenta con una gran variedad de ellos en el mercado, además de que se mantiene una investigación continua tanto para mejorar los ya existentes como para descubrir nuevos métodos o productos.

A continuación se presenta un panorama general de las principales plagas y los tipos de manejo que se pueden utilizar. El **cuadro 5.2** muestra un listado de los principales indicadores de la presencia de roedores en las granjas avícolas.

En el **cuadro 5.3** se ubican algunos de los principales productos para el control de diversas plagas.

**Cuadro 5.2 Principales indicadores de una plaga de roedores en las granjas**

| Características | Indicativos |
|---|---|
| Sonidos | Royendo, ruidos en las paredes, rechinidos. |
| Gotas | Gotas en paredes, o cercanos a suministros de alimento. |
| Madrigueras | Las madrigueras de la rata son indicadas por montículos de tierra recién removida, pueden encontrarse por fuera de las naves en las paredes o en los mismos pisos de las naves. |
| Rastros de paso | Áreas sin polvo a lo largo de las paredes y material almacenado. Tienden a utilizar el mismo camino frecuentemente. |
| Marcas de roído | Madera, alrededor de las tablas, cajas, canastas, sacos, bolsas roídas. |
| Olor | Se aprecia un olor característico cercano a los nidos de las ratas o ratones |
| Visualización | Es común ver ratones corriendo durante el día, sin embargo la presencia de ratas es un indicativo de poblaciones muy altas, ya que éstas generalmente salen durante la noche. |
| Heces | Se localizan cercanas a los lugares con alimento o agua. |
| Alimento | Generalmente las ratas arrastran trozos y desechos de su alimento a la entrada de sus madrigueras. |
| Nidos | Se encuentran generalmente escondidos entre escombros o material de construcción, entre las paredes dobles, bajo los suelos, o en los árboles. La presencia y cantidad de nidos no son buenos métodos para identificar el grado de infección de la granja. |

## ❒ Roedores

Se tienen que establecer métodos específicos y eficientes para el control de roedores y fauna nociva. Los roedores consumen y contaminan el alimento de las aves esparciendo diversas enfermedades, además de destruir material y maquinaria; roen bultos de alimento, rompen huevos (alrededor de cinco y hasta $25 \times 1\ 000^{-1}$ huevos) y llegan a matar o lastimar a aves y sobre todo a pollitos.[3] Los ratones y las ratas tienen una alta capacidad reproductiva, por lo que para su control se establece, para determinar si se trata de un problema, como medida-muestra lo localización en piso de un 2.7% de pelos de estos roedores y 4.6% de heces. En el **cuadro 5.4** se enumeran las principales diferencias entre ratas y ratones.

Bajo situaciones ideales un par de ratas podría tener una descendencia de 20 millones de ratas en tres años y los ratones, incluso, se reproducen más rápido. Tanto las ratas como los ratones poseen vista limitada, sin embargo su sentido del olfato, tacto y oído están muy desarrollados. Las ratas no se alejan de sus madrigueras por más de 30 a 50 m y son extremadamente cautas cuando detectan nuevos objetos, lo que las lleva a evitarlos por varios días (se requieren cerca de cinco días para asegurar la aceptación de un objeto extraño por parte de una rata). En contraste los ratones admiten con rapidez nuevos objetos y recorren espacios de no más de 3 a 10 m de su madriguera. Ambos son buenos trepadores y pueden introducirse casi por cualquier agujero; hay ratones que incluso atraviesan hoyos de tan sólo 1.2 y 1.5 cm de diámetro.

[3] Se registran, en promedio, un 80% de granjas con problemas vinculados con los roedores.

**Cuadro 5.3 Rodenticidas, pesticidas, repelentes en avicultura**

| Nombre químico | Uso | Formulaciones y dosis | Características y eficacia | Toxicidad |
|---|---|---|---|---|
| 4-aminopiridina | Repelente | Cebos (grano): 0.5, 1.0 y 3.0%. Concentrado | La eficacia varía, dependiendo de la cantidad del producto consumido, de la especie y condición de las aves. Clasificación de la respuesta: 1. No hay respuesta visible o audible, el pájaro ingiere solamente una cantidad pequeña de cebo tratado y genera una baja mortalidad. 2. Las aves producen llamadas de auxilio y se da hasta un 10% de mortalidad. 3. El pájaro demuestra una forma anticipada de efecto y rechaza acercarse. Más concentrado induce reacciones violentas y vigorosas | $DL_{50}$ = 20 mg/kg ratas; 3.7 mg/kg perros; 4.47 mg/kg cerdos; 60 mg/kg humanos. No se absorbe por la piel. Se absorbe rápidamente por el tubo digestivo, su principal signología de ingestión consiste en sed, náusea, vértigo, debilidad muscular, sudor intenso, ataxia, disnea, convulsiones, la muerte resulta de un paro respiratorio o una insuficiencia cardiaca |
| Alil isotiocianato | Repelente para perros y gatos | 0.2% | Es un derivado del aceite de mostaza. Es un inhibidor de la colinesterasa | $DL_{50}$ en ratas 14.8 g/kg |
| ANTU alfa-naftiltiourea | Rodenticida | Cebos de 1-3% (10-30 g/kg); polvo 200 g/kg | Específico para el control de ratas de la especie *Norway*, no se recomienda para otras especies de ratas o ratones; relativamente seguro para especies domésticas. Las ratas desarrollan resistencias posteriores a la ingestión de dosis subletales | Provoca vómito en perros. $LD_{50}$ = 6 mg/kg ratas; 38 mg/kg perros; $LD_{50}$ = 4 g/kg. Disnea respiratoria y cianosis, en humanos se estima que tiene una $DL_{50}$ de aproximadamente 4 g/kg |
| Brodifacoum | Rodenticida | Cebos, minipellets y cebos repelentes 0.005% | Eficaz para el control de roedores resistentes a otros anticoagulantes. Requiere de una sola ingestión (50 mg/kg). Puede tener efectos tanto agudos como crónicos sobre los roedores provocándoles la muerte entre 3 a 7 días | Cutánea: $LD_{50}$ = 50-200 mg expuestos por 6 horas en ratas. Oral: $LD_{50}$ = 0.27-0.3 mg/kg en conejos; 0.4 mg/kg -2.8 mg/kg (cobayos; 0.25 mg/kg en gatos; 0.25-1.0 mg/kg perros; 4.5 mg/kg pollos. Hipoprotrombinemia, hemorragias en tejidos blandos, dolor abdominal, hematuria, anemia, debilidad. Muerte por hipovolemia. |
| Bromadiolona | Rodenticida | Cebos 0.005% | 48 a 90% de mortalidad, dependiendo de la dosis ingerida. | $DL_{50}$ = 1.125 mg/kg rata; 1.75 mg/kg ratones; 1 mg/kg conejo. Con dosis subagudas y crónicas sólo se observó en perros una disminución de la protrombina DMT en perros es de 10 mg/kg y la $DL_{50}$ es de 11 a 15 mg/kg. Los gatos son más resistentes que los perros. DMT = 25 mg/kg, en cerdos es de 25 mg/kg |
| Brometalin | Rodenticida | Cebos 0.005-0.01% | Inhibidor metabólico (neurotoxina) | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Capsaicina y otros capsanoides | Repelente | 1 a 10 ppm. En cera o en aerosol | Repelente de perros, ardillas e insectos, ratones. Se usa como oleorresina | Las aves lo toleran hasta en concentraciones de 20 000 ppm en el agua de bebida. Sumamente irritante para los ojos. DL ratones 2 500 mg/kg. Tóxico para especies acuáticas |
| Clorofacinona | Rodenticida | Aceite concentrado, cera, aerosol, polvo, bloques de parafina. Cebo de 50-250 mg/kg | Con dosis de 50 mg/kg provoca la muerte de las ratas en 5 días. Es no corrosivo y se puede mezclar con cereales, frutas, raíces o cualquier otro tipo de cebo que se quiera emplear | Cutánea: $LD_{50}$ = 200 mg/kg conejos; 50-100 mg/kg en perros. Oral: $LD_{50}$ = 20.5 mg/kg rata; 50 mg/kg conejo; 7.5 mg/kg murciélago. Los humanos toleran dosis de 20 mg sin efectos letales con recuperación sin ningún tipo de terapia. La signología es principalmente hematurina, sangrado nasal, hematomas, melena, dolor abdominal, hemorragias internas generalmente en cavidad abdominal, debilidad asociada a anemia, cólico renal, hematuria. Muerte por desangrado |
| Colecalciferol (Vit D3) | Rodenticida | Cebos 0.075% | Los roedores generalmente mueren en los 2 primeros días posteriores a su ingestión, es común la intoxicación de perros y gatos con este tipo de rodenticidas (ingestión de 4.5 mg). Normalmente las células epiteliales cuando están expuestas a la luz solar producen colecalciferol, el cual se une a proteínas séricas que lo transportan al hígado, donde es metabolizado a 25-hidroxicolecalciferol. Este metabolito es transportado a múltiples órganos donde se une a receptores nucleares causando una respuesta biológica (absorción o resorción de calcio, aumenta la resorción ósea y renal de calcio, etc.) | Oral: $DL_{50}$ 352-650; >2 000 mg/kg; mg/kg ratas; 88 mg/kg perros; cerdos 11.8 mg/kg; Cutánea: $DL_{50}$ 2 000 mg/kg conejos. De baja toxicidad para especies acuáticas por su baja solubilidad. Se utiliza como complemento alimenticio en aves a concentraciones de: 2 000-4 000 ppm. Los signos clínicos se presentan entre 12 a 36 horas y son: anorexia, depresión, dolor abdominal, vómito, deshidratación, debilidad muscular y estreñimiento. Si la enfermedad progresa se presenta además hipertensión, poliuria y polidipsia. Las elevadas concentraciones sanguíneas de calcio provocan arritmias cardiacas y calcificaciones de tejido cardiaco y renal. Los signos clínicos no son específicos de una intoxicación por calciferol, pueden ser observados en cualquier enfermedad que eleve los niveles de calcio séricos. |
| Difenacum $C_{31}H_{24}O_3$ | Rodenticida | Anticoagulante efectivo contra ratas y ratones, incluyendo las warfarina resistentes, también se usa en agricultura y control urbano, como cebos al 0.005% | Se absorbe del tubo GI, piel y aparato respiratorio. Se elimina por las heces generalmente. Se acumula principalmente en hígado, donde también se biotransforma | La toxicidad agua del difenacoum es alta; $LD_{50}$ de 1.8 y 2 mg/kg para ratas y conejos respectivamente, y entre 50 y 100 mg/kg para mamíferos no roedores. En ratas la $LD_{50}$ dermal es de 50 mg/kg. La toxicidad está relacionada con la presentación de hemorragias. |
| Difetialon | Rodenticida | 0.0025% | Actúa lentamente, la muerte se da en un periodo de 5 a 7 días, los animales pueden seguir ingiriendo cebos después de haber consumido una dosis letal | $DL_{50}$ en ratas = 5 g/kg. No se han observado efectos teratogénicos ni embriotóxicos |

*Continúa*

**Cuadro 5.3 Rodenticidas, pesticidas, repelentes en avicultura** (*continuación*)

| Nombre químico | Uso | Formulaciones y dosis | Características y eficacia | Toxicidad |
|---|---|---|---|---|
| Difacinon | Rodenticida | Bloques de cera, ceno (0.005%), líquido, polvo (0.1%). La sal sódica para mezclarse con agua está al 1.25%. Los panes rodenticidas se recomiendan al 0.1% | Todas las formulaciones que contengan más del 3% se clasifican como restringidas por el EPA. Es un anticoagulante. Mata a los roedores en un periodo de 3 a 4.7 días | $DL_{50}$ oral: ratas 0.3-7 mg/kg; perros 3.0-7.5 mg/kg; gatos 14.7 mg/kg; 150 mg/kg cerdos; 50-300 mg/kg ratones; 35 mg/kg conejos. $DL_{50}$ cutánea: ratas 200 mg/kg; conejos 3.6 mg/kg; $DL_{50}$ inhalada: ratas 2 mg/$m^3$. La vida media en humanos es de 15 a 20 días. Signología como los demás pesticidas anticoagulantes |
| EPIBLOC 3-cloro-1, 2-propanediol | Rodenticida | Paquetes de 5 g al 1% | Los roedores mueren de 1 a 4 días. Los machos que sobreviven generalmente quedan estériles | $DL_{50}$ en ratas vía oral 125 mg/kg. Se degrada en dióxido de carbono, agua y cloro. En varios mamíferos se ha observado esterilidad temporal, mas no infertilidad permanente con dosis por debajo de la letal. Los síntomas del envenenamiento humano incluyen: náusea, mareo, vómito, pulso rápido y disnea |
| Estricnina-sulfato *(Nux vómica)* | Rodenticida | En cebos con grano al 0.2% a 2.63% o al 5.79% incorporado en bloques de sal | Se absorben por el tubo digestivo atacando directamente el sistema nervioso antagonizando la acción de la glicina, aminoácido esencial en la inhibición de la transmisión nerviosa que controla la contracción muscular. Se han encontrado evidencia de incremento en los niveles cerebrales de ácido glutámico y otros aminoácidos que actúan como excitadores de la contracción muscular dando todo ello como resultado que el músculo se vuelva hiperexcitable y se contraiga simultáneamente sin control, provocando convulsiones o ataques, lo cual conlleva a que el animal muera asfixiado | La $DL_{50}$ en ratas hembras es de 2.2-5.8 mg/kg y en machos de 6.4-14 mg/kg. En estudios realizados en mamíferos se ha encontrado que no induce problemas en el desarrollo; en aves se ha demostrado que al aplicar 3 mg de estricnina en los embriones éstos se desarrollaron normalmente, Asimismo en los embriones actúa sobre la conducción nerviosa. |
| Fluoroacetato de sodio o monofluoroacetato de sodio | Rodenticida | En cebos de grano al 0.2% o 0.11% | Este compuesto inhibe a la enzima *aconitasa,* por lo que bloquea el ciclo del ácido cítrico, lo cual conduce a la acumulación del ácido cítrico provocando convulsiones y muerte por falla cardiaca o arresto respiratorio. Se absorbe por tubo digestivo, sistema respiratorio o heridas abiertas, y muy poco por piel | $DL_{50}$ en ratas es de 0.22 mg/kg y en humanos de 0.5 mg/kg; se debe tener cuidado extremo con su manejo, no almacenarse cerca de alimentos o bebidas, manejarse con guantes y no colocar los cebos cerca de lugares donde transite gente o animales, se considera extremadamente tóxico para la fauna silvestre |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Fosfato de zinc | Rodenticida | Cebos y polvo al 2% | Después de la ingestión, el fosfuro de zinc reacciona con el ácido del estómago y se produce fosfina, la cual entra directamente al sistema circulatorio, la exposición crónica a este producto, causa vómito, náuseas, diarrea, tos, aturdimiento, mareo, así como efectos tóxicos sobre corazón, hígado y riñones. La muerte de los animales se da por falla cardiaca y/o renal | El fosfato de zinc no se absorbe por piel intacta, pero si por alguna solución de continuidad. $DL_{50}$ = 45.7 mg/kg (rata); se considera muy venenoso en mamíferos, es sumamente tóxica su ingestión por inhalación en forma de polvo ya que se absorbe como fosfina en los pulmones. La dosis máxima tolerada por inhalación durante varias horas es de 7 ppm. Después de una dosis masiva la muerte ocurre a los 70 min, con dosis pequeñas se puede llegar a dar después de 24 h o hasta 2-3 días. Los síntomas aparecen después de 20-25 min, los animales se encuentran postrados con dificultades respiratorias y posteriormente se convulsionan. La postura al momento de la muerte se caracteriza en general por una posición ventral con los miembros estirados |
| Naftaleno | Insecticida-repelente/ fumigante | Escamas, polvo, líquido o tabletas que pueden encontrarse mezclados con diversos aceites o resinas | Es un derivado del alquitrán de carbón. Se cuestiona su eficacia como fumigante. Tiene efecto repelente contra: escarabajos, gatos, perros, ardillas, conejos, tuzas. El naftaleno es más tóxico que el paraclorobenzeno. Es un producto del alquitrán del carbón y de petróleo. Se utiliza principalmente en la producción de anhídridos, de sulfonatos de la naftalina y de los tintes ftálicos y su menor porcentaje de uso es como repelente. Es un derivado de la combustión de tabaco. El contacto de naftaleno a altas temperaturas (110º C) y pequeñas cantidades de agua se deben evitar ya que pueden formar espuma o provocar una explosión. Sólo se ha demostrado su carcinogenicidad en animales (ratas, ratones y conejos), pero las evidencias en humanos no son del todo satisfactorias a la fecha | Cutánea: $LLD_{50}$ = 2 500 mg/kg en ratas. Oral: $DL_{50}$ = 2 200 mg/kg ratas. La inhalación (9 µg/$m^3$) puede causar dolor abdominal, náuseas, dolor de cabeza, vómito, diarrea, confusión y hematuria. Los vapores provocan irritación de los ojos a 15 ppm; en ratones la exposición a vapores a 10 ppm provoca metaplasia e hiperplasia epitelial respiratoria; el contacto directo provoca conjuntivitis, úlceras corneales, cataratas y disminución del campo visual. La inhalación, ingestión y posible absorción cutánea puede provocar destrucción de células rojas con anemia, fiebre, hematuria y daño hepático y/o renal. Otros efectos que se pueden presentar son necrosis centrolobular del hígado, ligero daño pulmonar y renal, lo cual puede desarrollarse en cirrosis e insuficiencia renal y anemia. Al exponer ratas a los vapores del naftaleno desarrollaron neuroblastomas del epitelio olfatorio y adenomas del epitelio nasal |

*Continúa*

**Cuadro 5.3 Rodenticidas, pesticidas, repelentes en avicultura** (*continuación*)

| Nombre químico | Uso | Formulaciones y dosis | Características y eficacia | Toxicidad |
|---|---|---|---|---|
| Paradiclorobenzeno | Repelente de insectos, perros, gatos y serpientes | Se encuentra disponible en forma pura como cristales, en forma volátil, disuelto en aceites o en suspensión 5 libras por cada 2 000 pies$^3$, 40 mg/m$^3$. Como repelente de serpientes se utiliza aerosol al 7% | | Cutánea $DLD_{50}$ = 6 000 mg/kg. Con posible irritación de la piel. Oral: $DL_{50}$ = 500 mg/kg en ratas. A 798 ppm desarrollan irritación del ojo, temblores, debilidad, pérdida de peso y en algunos casos metahemoglobinemia y muerte. Se han reportado irritaciones y alergias por contacto con la piel |
| Pindona (2-pivalil-1, 3-indandiona) | Rodenticida | Polvo al 0.2% o al 0.5 para mezclarse en 19 partes de cebo. En concentraciones al 0.025% en cereal es efectivo contra roedores | Se tiene que revisar que no falte cebo en los sitios seleccionados ya que su efecto y efectividad depende de la ingesta continua. Generalmente se mezcla con agua, harina de avena, azúcar, harina de maíz, maíz entero, carne, etc, los cebos perecederos se deben sustituir frecuentemente. Mata en 6-10 días de ingesta continua y tarda de 2 a 3 semanas para eliminar colonias completas. Los roedores no desarrollan repulsión al cebo después de la primera ingestión | $DL_{50}$ por inyección en ratas es de 50 mg/kg, pero es más tóxico cuando se administra en pequeñas dosis diarias de 15-35 mg/kg. En perros la $DL_{50}$ es de 2.5 mg/kg. |
| Scilliroside (Red Squill, Rodine)3-B-(B-D-glucopiranosil)-17B-(2-oxo-2H-piran-5-il)-14B-andtrost-4-ene-B, 8, 14-triol 6-acetate (IUPAC) | Rodenticida | Polvo y extracto líquido. Cebos al 10% | *Red squill* es específico para ratas y no tóxico para otras especies de sangre caliente cuando se utiliza en las dosis recomendadas. La toxicidad específica en ratas se debe a que las inhabilita a vomitar y en otras especies les induce vómito. Es excelente en pequeñas poblaciones de ratas, se considera la primera opción antes de los cebos anticoagulantes | Dentro de los principales signos y síntomas de intoxicación se mencionan vómito y náusea, conforme aumenta la absorción del glicósido se pueden presentar arritmias y retardos cardiacos. En humanos no se han observado convulsiones como se presentan en ratas. Los cerdos y gatos sobreviven a dosis de 16 mg/kg y las aves a 400 mg/kg |
| Talio | Rodenticida | | Elemento químico de símbolo Tl, número atómico 81 y peso atómico relativo 204.37, se encuentra en la corteza terrestre en proporción de 0.00006%, como compuesto de hierro, cobre sulfuros y seleniuros. La insolubilidad de los cloruros, bromuros y yoduros de talio permite prepararlos mediante precipitación directa de soluciones acuosas. El talio es rápidamente absorbido por el tracto digestivo y respiratorio y por absorción cutánea. Posee una distribución | Oral: $LD_{50}$ rata: 10.6 mg/kg; Dermal: $DL_{50}$ rata 4 horas: >1 000 mg/kg./7 días: 500 mg/kg. Los signos de intoxicación se presentan principalmente a partir del 1$^{er}$ al 3$^{er}$ día de ingestión. La intoxicación se caracteriza por ser de forma sistémica, siendo los signos más comunes en sistema respiratorio, digestivo, tegumentario y nervioso. Entre la principal signología se puede mencionar: gastroenteritis (en ocasiones con hemorragia), dolor abdominal, disnea, ceguera, fiebre, conjuntivitis, temblores y convulsiones |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | amplia a tejidos, atravesando las barreras placentaria y hematoencefálica, debido a su amplia distribución, los niveles séricos no reflejan los niveles tisulares | Después de 4-5 días de una aparente recuperación o posterior a la aplicación de varias dosis pequeñas se observa una dermatitis crónica caracterizada por alopecia, eritema e hiperqueratosis. En la necropsia es común el encontrar necrosis en tejidos. El tratamiento para el envenenamiento incluye la administración de eméticos, lavado gástrico con soluciones de yoduro de sodio al 1% y la administración endovenosa de yoduro de sodio al 10%. Se menciona a la difeniltiocarbazona como antídoto (ditizona, 70 mg/kg, PO, t.i.d.) sin embargo debe ser administrada durante las primeras 24 horas de exposición. Al mismo tiempo y por 14 días debe administrarse azul de Prusia 100 mg/kg dos veces al día en solución acuosa oral para evitar la recirculación enterohepática del talio y al mismo tiempo aumentar su eliminación en heces. Deben administrarse tratamientos sintomáticos de la diarrea y las convulsiones, con atención particular a la terapia de líquidos y electrólitos |
| Valone | Rodenticida | | Compuestos de la indandiona. Posee una vida media de 4 a 5 días y puede afectar la homeotasis del individuo durante 30 días aproximadamente. Interviene con la función pancréatica exocrina induciendo una disminución de la absorción intestinal de vitamina K | |
| Warfarinas 3-(α-acetonilbenzil)-4-hidroxicumarina | Rodenticida | En cebos mezclados con cereales o en agua al 5%. En cebos de cereal al 0.025-0.5% o en cebos de agua al 0.005-0.006%. El polvo al 5% se mezcla con cebos de agua en una relación 19:1. | La warfarina y las superwarfarinas son rodenticidas. Deprimen la síntesis hepática de factores dependientes de la vitamina K, producen hemorragias y aumentan el tiempo de protrombina a las 24-48 horas de la ingestión, persistiendo de 1 a 3 semanas. Se absorben por tracto gastrointestinal o por inhalación, y muy poco por piel. La molécula de 4-hidroxicoumarina inhibe la formación de protrombina por reemplazo en la vitamina K disminuyendo la capacidad de coagulación. | Las warfarinas fueron los primeros plaguicidas anticoagulantes comerciales, siendo uno de los productos de mayor comercialización y uso. En la actualidad son muy pocas las sales de warfarina disponibles en el mercado, aunque se les sigue considerando como uno de los anticoagulantes más potentes. La especie más susceptible es el cerdo. Las ratas que lo ingieren en niveles cercanos a 1 mg/kg en la dieta llegan a sobrevivir alrededor de 6 meses, siendo la dosis de 6.25 mg/kg una dosis letal en aproximadamente 10 días |

**Cuadro 5.4 Principales diferencias entre ratas y ratones**

| Características | Rata (promedio)* | Ratón |
|---|---|---|
| Tamaño (incluida la cola) | 42 cm | 16 cm |
| Peso promedio (adulto) | 500 gm | 20 gm |
| Periodo de actividad | Nocturno | Nocturno |
| Visión | Pobre (1.5 m) | Pobre (1 m) |
| Olfato, tacto, gusto | Excelente | Excelente |
| Oído | Altamente desarrollado | Altamente desarrollado |
| Tamaño de nido | 45 m | 9 m |
| Adaptación a nuevos objetos | 3-7 días | 0.05-5 h |
| Requerimientos de agua | Diario | 2-4 días sin ingerir agua |
| Alimento por día | 28 mg | 3 g |
| Agua | 57 g | 3 g |
| Alimentos favoritos | Avenas rodadas, carne, pescado, aceites | Granos, avenas rodadas, azúcar |
| Espacio mínimo para entrar | 12 mm | 6 mm |
| Puede masticar a través de (borde para roer) | Caucho, aluminio, bloques de cemento, plástico, lana | Caucho, aluminio, bloques de cemento, plástico, lana |

* Pueden haber grandes variaciones dependiendo de la línea.

Los alimentos favoritos de los ratones son granos mientras que las ratas prefieren combinar carne fresca con granos. Una rata llega a comer de 10 a 20 kg de alimento al año, mientras una pareja de ratones sólo consume 2 kg. Las ratas y los ratones comen todos los días y gustan de tener una fuente cercana de agua. Mientras las ratas beben agua a diario, los ratones puede sobrevivir varios días sin ingerir una sola gota.[4]

Algunas estrategias para evitar la presencia de roedores en las granjas incluyen:

- Remover toda fuente potencial de alimento como basura o restos de alimento. Para ello deben tenerse contenedores especiales y colocarse al menos 0.50 m por encima del piso y alejados de las paredes; también se recomienda evitar el acceso de los roedores al alimento de los perros o gatos de la granja. Si es posible se sugiere colocar a las aves comederos a prueba de roedores.
- Evitar sitios donde se escondan y hagan nido los roedores para impedir su reproducción. Para ello conviene eliminar la maleza; destruir cualquier tipo de material que puedan usar para sus nidos como tela, paja, papel, etc.; almacenar desperdicios y maquinaria vieja de los edificios. Si se requiere madera dentro de la granja conviene tenerla a un metro de distancia de los edificios.
- Impedir, como medida indispensable, los accesos de agua cercanos a las naves o casetas.
- Contar, en instalaciones y casetas, con material a prueba de roedores; cuidar que las puertas, ventanas y toda forma de acceso a las naves o cualquier otra instalación tenga un espacio máximo de holgura de 0.3 cm. Se sabe que las ratas pueden ejercen una presión de 0.1 a 0.2

[4] Es importante considerar estos datos para los diseños y planes de bioseguridad de la granja.

ton/cm$^2$ cuando muerden, lo cual les da la capacidad de entrar fácilmente en algunos edificios y dañar el material de su interior.

Existen muchos métodos para el control de roedores, como trampas, vigilancia de malezas y el uso de rodenticidas. En algunos lugares da resultado el uso de cajas de $33 \times 23 \times 23$ cm con cebo, en túneles de 10 cm de largo con diámetros de 6 y 6.5 cm, siendo el cebo una parte importante para atraer a los roedores. Los cebos pueden ser de fácil preparación con masa de harina, algún grano fino como el mijo y el rodenticida o combinación de rodenticidas. La combinación de 2.4% de fosfuro de zinc con 0.005% de brodifacoum y bromadiolona, en intervalos de 15 a 54 días, ha llegado a disminuir hasta en 80 y 97% la presencia de roedores en una granja.

Las trampas para roedores presentan una gran variedad de diseños; algunos autores las han clasificado, dependiendo de su funcionamiento, en tres tipos:

*Trampas de broche de presión*: en general se colocan en esquinas oscuras, atrás de objetos, cerca de paredes o en los lugares por los cuales se han visto pasar con frecuencia a los roedores. Se colocan a intervalos de 1 y 4 m, las que son para ratones, y de 5 y 10 m las que son para ratas. Actúan por la presión que ejerce el roedor al atravesarla, el método para encerrar al roedor depende del fabricante.

*Trampa con atrapador múltiple*: puede tener un agujero con tanque o una puerta-trampa a las cuales se les añade comida para atraer a los animales. Este tipo de trampas es muy utilizado en casos de infestaciones grandes.

*Papel engomado*: atrapa a los roedores de forma similar al papel engomado para moscas, son inefectivos en áreas muy sucias o en instalaciones con una gran infestación de roedores.

Para cualquier modelo de trampa es de suma importancia conocer las características del rodenticida a utilizar, ya sea en el cebo o manejado solo; en algunos casos los roedores muertos dentro de las naves pueden ser picoteados por las aves y provocarles severas intoxicaciones o hasta la muerte y lo mismo les llega a ocurrir a los perros o gatos que viven dentro de las instalaciones. El control de los roedores requiere de una estrategia propia para cada explotación y, a menudo, son requeridos varios métodos. Sin embargo, y como se ha venido manejando, el primer objetivo de un productor debe ser el prevenir, eliminando toda facilidad de entrada y de acceso a alimento y agua dentro de las instalaciones.

Los rodenticidas se utilizan casi siempre cuando se requiere un control de grandes poblaciones de roedores, lo cual puede incluir otros roedores como ardillas, tuzas y cualquier otra especie de animales pequeños.

Dentro de los rodenticidas existen dos gamas según su toxicidad: los *altamente tóxicos* capaces de matar con una sola dosis y los *menos tóxicos* que requieren de ingestiones repetidas. (Ver **cuadro 5.5**.)

La clasificación antes señalada se puede subdividir en:

- Anticoagulantes multidosis: ingestiones frecuentes de ocho a 20 días provocan hemorragias y muerte en el animal.
- Anticoagulantes de dosis única: una sola ingestión resulta en la muerte del animal en pocos días.
- Venenos agudos: matan al animal de inmediato, en cosa de minutos, no más de una hora.

**Cuadro 5.5 Grados de toxicidad de los rodenticidas ($DL_{50}$ para ratas mg/kg)**

| | Oral | | Dérmica | |
|---|---|---|---|---|
| **Toxicidad** | **Sólido** | **Líquido** | **Sólido** | **Líquido** |
| Extremada | 5 o menos | 20 o menos | 10 o menos | 40 o menos |
| Alta | 5-50 | 20-200 | 10-100 | 40-400 |
| Moderada | 50-500 | 200-2 000 | 100-1 000 | 400-4 000 |
| Ligera | 500-más | 2 000 – más | 1 000 – más | 4 000 – más |

Los *rodenticidas altamente tóxicos* son aquellos que su $LD_{50}$ es de menos de 50 mg/kg de peso corporal. Dentro de éstos se mencionan los productos relacionados a continuación, muchos de los cuales se han dejado de usar por la alta toxicidad para los humanos.

### *Talio*

Compuesto inodoro e insípido que se puede absorber a través de piel intacta y causar la muerte. No se ha encontrado algún antídoto que lo contrarreste. En dosis subletales puede ocasionar pérdida completa de pelo, parestesia, náusea, vómito, dolor abdominal, edema pulmonar y signos de bronconeumonía.

### *Monofluoroacetato de sodio*

Es una sal blanca, inodora, insípida, soluble en agua, parecida a la harina o al bicarbonato de sodio. Posee características semejantes al talio, sin embargo no se puede absorber a través de piel intacta. Es muy tóxico al ser ingerido, inhalado o absorbido a través de heridas abiertas. Los efectos tóxicos en los seres humanos pueden ir desde náusea, falta de coordinación, arritmias, convulsiones y coma. Una vez afectado por esta sal, la muerte resulta en un proceso con taquicardia, fibrilación ventricular o de una falla respiratoria secundaria al edema o a la bronconeumonía pulmonar.

### *Estricnina*

Es un estimulante del sistema nervioso central que causa dolores recurrentes y convulsiones. Se absorbe de forma rápida a través de la mucosa gastrointestinal y nasal, pero muy poco a través de la piel. Los signos de toxicidad incluyen náusea y vómito, diaforesis, visión borrosa y espasmos musculares graves.

### *Fosfuro de zinc*

Presenta la característica de tener un color y aroma semejante a pescado putrefacto, lo cual es poco atractivo a muchos animales pero atractivo a las ratas. Se mezcla en general con resinas, siendo muy tóxico cuando se pone en contacto con agua o ácidos débiles por la liberación de fosfinas. Los pa-

cientes envenenados manifiestan hipotensión, disnea, edema pulmonar, colapso circulatorio, vómito, arritmias cardiacas, convulsiones, coma, daño renal, leucopenia y muerte en un lapso de cuatro días a dos semanas.

### *Fósforo amarillo*

Es venenoso en extremo, en comparación con el fósforo rojo que es un poco atóxico. Cuando se utiliza como rodenticida se mezcla con melaza, mantequilla o crema de cacahuate para formar el cebo. Afecta de manera primordial el tubo gastrointestinal y el hígado. La ingestión es seguida por vómito con tonalidades luminiscentes y olor a ajo; también se llegan a presentar delirio y colapso cardiovascular.

### *Arsénico*

Polvo blanco, cristalino que provoca disfagia, calambres musculares, convulsiones, vómito y diarrea sanguinolenta. La muerte, casi siempre, está dada por una falla circulatoria.

Los *rodenticidas moderadamente tóxicos* son aquéllos cuyo $DL_{50}$ tiene más de 500 mg/kg de peso corporal. Se mencionan, entre ellos, el alfa-naftil-tiourea (ANTU) y el DDT. Los pacientes que ingieren cantidades grandes de ANTU desarrollan disnea, cianosis (secundario al edema pulmonar o a las efusiones pleurales) e hipotermia. El envenenamiento por exposición al DDT genera vómito, temblores y convulsiones.

Los *rodenticidas de baja toxicidad* son aquéllos en los cuales su $DL_{50}$ se encuentra entre 500 y 5 000 mg/kg, e incluyen al Red squill, el norbomide y a los anticoagulantes, dentro de los cuales los rodenticidas del tipo warfarina son más utilizados.

### *Red squill (Scilliroside)*

Extracto vegetal obtenido a partir de *Urginea maritim,* se procesa hasta obtener un polvo cristalino amarillo, higroscópico y no corrosivo. La $DL_{50}$ oral es de 0.4 y 0.7 mg/kg para las ratas y de 0.35 mg/kg para los ratones. Los cerdos y los gatos sobreviven a dosis de 16 mg/kg. Es irritante a la piel. Afecta las contracciones del músculo cardiaco y posee características farmacológicas de los glicósidos digitálicos. Es un potente emético (causante de vómito), lo que en la mayoría de los mamíferos evita que se absorba la toxina. Su toxicidad en roedores se da por la ingestión continua, destacando la incapacidad de vómito que tienen las ratas, mismas que son, a su vez, refractarias a sus acciones cardiacas. Debido a sus características eméticas, escasa absorción gastrointestinal y baja potencia, la red squill pocas veces se asocia con toxicidad en humanos.

Cabe mencionar que a la fecha no existen reportes de resistencias para algún rodenticida, sin embargo, en muchas ocasiones los roedores no vuelven a consumir el cebo después de haberse enfermado por su consumo o no ingirieron una dosis letal.

Es importante cubrir los cebos para prevenir el consumo por niños, gatos o perros de la granja. Esto se puede hacer colocando cebos en jaulas o cajas especiales, que sólo permiten el acceso a los

roedores y evitan que animales más grandes puedan tener acceso a ellos. En la actualidad se realizan trabajos sobre productos que afectan la fertilidad de ratas y ratones una vez desarrollados estos agentes podrían llegar a ser la primera elección para una granja. Se estudian en diversos centros los dispositivos electrónicos, ya que se ha visto que las ratas se acostumbran rápido a sonidos repetidos de forma constante, así que se ensaya con diversas frecuencias inaudibles al hombre para que los roedores se mantengan lejos de las instalaciones.

## ❑ Moscas

Por siglos, las moscas han sido consideradas como los ectoparásitos más frecuentes y dañinos para el hombre y su entorno ecológico, más cuando se relaciona con mermas en la productividad de los animales. Las moscas afectan a los animales ocasionándoles una serie de problemas, entre los que resalta el hecho de ser uno de los principales diseminadores de enfermedades bacterianas, virales, micóticas y por protozoarios, entre otras. Se ha visto que una mosca puede viajar hasta 32 km durante 24 h, demostrándose así su influencia en varias epizootias (epidemias).

En lo concerniente a la industria avícola, es de considerar que la mayoría de las empresas utilizan sistemas intensivos, en los que la acumulación de estiércol constituye un poderoso atrayente para las moscas y su ciclo vital. La acumulación de excretas guarda una relación directa con la magnitud de la población de moscas y, por ende, con el problema que ellas ocasionan. Son varias las especies de moscas implicadas, entre ellas destacan *Musca domestica*, a la cual se le ha asignado un carácter cosmopolita; la mosca de establo *Stomoxys calcitrans*; otra perteneciente a los géneros *Calliphora* sp y *Chrysomia* sp que se reproducen por lo regular sobre huevo roto y aves muertas; y una menos importante que se ubica dentro de *Fannia* sp, *Ophhyra* sp y *Muscina* sp. (Ver **cuadro 5.6**.)

El tiempo de vida de las moscas depende particularmente del género al que pertenecen y de la disponibilidad de agua, alimento y temperatura. Todas las moscas pasan por varias etapas hasta completar su ciclo de vida (huevo, larva, pupa y adulto).

En general el cambio de huevo a larva se da en un lapso reducido de siete a 10 días bajo condiciones ideales. Una mosca adulta llega a vivir hasta cuatro semanas, tiempo en el que la hembra llega a poner de 75 a 200 huevos en intervalos de tres y cuatro días. Se calcula que un par de moscas que inicien su etapa adulta en abril tendrán descendencia de 191'010'000'000'000'000 000' (191 quintillones, 10 cuadrillones) para agosto, en condiciones ideales; claro que esto no ocurre debido a otros animales rapaces beneficiosos.

A la fecha el control de moscas exitoso se encuentra integrado por métodos químicos, físicos, biológicos e insecticidas, siendo este último inútil si no se tiene una sanitización y manejo de desechos adecuado en la granja. (Ver **cuadros 5.7** y **5.8**.)

Uno de los puntos más importantes en el control de moscas es la humedad del estiércol, ya que provee las condiciones ideales para completar los ciclos de vida de las moscas. El estiércol fresco contiene, en promedio, 75 a 80% de humedad; muy favorable tomando en cuenta que la mayoría de las moscas requieren un 50 a 80% de humedad para incubar sus huevos. Con la simple disminución de la humedad del estiércol a un 30% es suficiente para disminuir la cría de moscas, además de dis-

**Cuadro 5.6 Características de las principales moscas en avicultura**

| Nombre científico | Nombre común | Características |
|---|---|---|
| *Musca domestica* | Mosca doméstica, mosca de casa | Aproximadamente de 1/4 pulgadas largo, prefieren la luz solar, se engendra en plantas ya sean verdes o desechos, en el alimento y en estiércol, siendo éste su principal sitio de reproducción, aunque pueden encontrarse crías en cualquier tipo de materia orgánica en descomposición. La hembra puede producir hasta 6 lotes de 75 a 200 huevecillos en intervalos de 3 a 4 días; las larvas se incuban en 12 a 24 h completando su desarrollo en 4 a 7 días para formar la pupa, la cual generalmente tarda de 3 a 4 días para que emerja la adulta. Un ciclo de vida ocurre de 7 a 10 días en condiciones óptimas. Es más activa durante el día con temperaturas cercanas a los 70ºF. Es la especia de mosca más importante desde el punto de vista zoosanitario y epidemiológico, siendo uno de los principales vectores de enfermedades. |
| *Fannia canicularis* | Mosca pequeña de casa, mosca pequeña doméstica | De aproximadamente 3/16 de pulgadas de largo, mas péquela que la mosca doméstica, prefiere sitios poco húmedos para reproducirse y engendrar, se aloja principalmente en sitios con sombra como naves, almacenes de huevo y de alimentos, se considera la más molesta en cuanto a las casa habitación cercanas a las granjas. La hembra tiende a ser menos activa encontrándose cercana a las crías. Se le considera una especie intolerante al calor por lo que se le encuentra en grandes cantidades a principio de la primavera, decrece el número en verano y alcanzan los picos máximos a finales del otoño. Tiene un ciclo de vida de aproximadamente 18 a 22 días, pudiendo ser más largo dependiendo de la temperatura. |
| *Ophyra aenescens* | Mosca negra de basura | Es ligeramente mas pequeña que la mosca doméstica, de color negro-bronce brillante, tiente a buscar vegetación y zonas húmedas; la hembra posee limitaciones de vuelo, por lo que se les encuentra a distancias cortas de sus crías, se pueden encontrar en cualquier fase de crecimientos durante todo el año, son bastante tolerantes al frío. Su ciclo de vida es de aproximadamente 14 a 45 días, encontrándose durante todo el año en las naves, en algunos lugares se les considera benéficas ya que sus larvas se comen a las de las moscas domésticas. Se les encuentra principalmente alrededor o sobre el estiércol. |
| *Calliphoridae* sp | Moscas de viento | Habitan principalmente en animales muertos, huevos rotos y en la basura; son fácilmente controlables eliminando lo más rápido posible los cadáveres y los huevos rotos. |
| *Sphaeroceridae* sp | Pequeña mosca de basura | Se les encuentra principalmente en materia orgánica en descomposición; las poblaciones aumentan en primavera y verano. |

El tiempo de vida de las moscas depende principalmente del género al que pertenecen y de la disponibilidad de agua, alimento y temperatura. Todas las moscas pasan por varias etapas hasta completar su ciclo de vida (huevo, larva, pupa y adulto).

minuir el mal olor. La ventilación (flujo de aire), además de reducir la humedad del estiércol, ayuda al control de la temperatura, reduce la acumulación de gases como el amonio y provee aire fresco. Se recomienda removiendo el estiércol con periodicidad o hacerle perforaciones para dotarlo de una adecuada ventilación y un mayor secado. Se ha observado un descenso significativo en el número de moscas dos a tres semanas después de que se elimina el estiércol de la granja.

Por lo general el aire fresco entra por las ventanas o techos circulando entre las aves y, más tarde, en el estiércol; por esa razón se recomienda en zonas húmedas colocar ventiladores en las paredes de las naves y alrededor del estiércol, para reducir su humedad. Asimismo, se sugiere mantener una población constante de artrópodos cuando se va a retener el estiércol por largos periodos. Puede mantenerse en promedio un 10% del total de estiércol esparcido de forma uniforme en puntos específicos (p. ej., debajo de jaulas de gallinas); este método permitirá la generación adecuada de factores bióticos que incidirán en el control adecuado de las moscas. Los restos de estiércol retirado

**Cuadro 5.7 Principales productos utilizados en el control de moscas**

| Método de aplicación | Ingrediente activo/producto |
|---|---|
| Aerosoles | Piretrinas: en sinergia con varios productos. Permetrinas. |
| Aerosoles residuales | Permetrinas, ciflutrina, lambdacialotrina, tetraclorvinfos, tetraclorvinfos + diclorvos. |
| Cebos | Metomil. |
| Larvicidas en el excremento | Piridina, ciromazina, tetraclorvifos, tetraclorvifos + diclorvos. |
| Larvicida adicionada en alimento | Ciromazina. |

deben ser acumulados en un área seca y cubiertos de forma hermética (de preferencia con plásticos o lonas sin agujeros), lo que acelerará el secado y curtido de las excretas. No es apropiado aplicar insecticidas sobre el estiércol, porque eliminarán el control biológico natural que allí se produce. En cualquier caso se deben aplicar insecticidas larvicidas que de forma selectiva controlen las larvas de moscas. Cuando se aloje un foco infeccioso de moscas es imprescindible aplicar mosquicidas adulticidas fulminantes. De existir montículos de estiércol conteniendo larvas, la tarea es aplicar insecticidas larvicidas de tipo selectivo.

## ❑ Control biológico de la mosca

Se realiza por la acción de sus enemigos naturales: predadores, parásitos y patógenos (ver **cuadro 5.9**) y un aumento de la presencia de éstos en el ambiente, mediante liberaciones periódicas o por medio de tácticas que aumenten sus números naturales de manera paulatina.

Su principal ventaja es la no generación de resistencia, ya que se le considera completamente natural, selectivo y específico. No afecta la microfauna benéfica, ni presenta problemas de toxicida-

**Cuadro 5.8 Principales recomendaciones para el control de moscas**

| Método de control | Principales recomendaciones |
|---|---|
| Manejo de humedad | • Prevención de fugas en los bebederos.<br>• Ventilación adecuada, principalmente en épocas de calor, si es necesario introducir ventiladores en las naves.<br>• Evitar que durante la temporada de lluvias el flujo de agua corra dentro de las casetas, si es posible elevar el piso de la caseta. Mantener lo mejor drenada la granja en general, evitando así encharcamientos.<br>• Prevenir problemas de diarreas manteniendo el agua lo más limpia posible, si no se pudo evitar el problema de diarreas, dar terapias lo más pronto posible.<br>• Evitar temperaturas excesivas en las naves que provoquen que los animales beban cantidades excesivas de agua.<br>• Mantener registro y cálculos de consumo de agua por nave para mantener las raciones adecuadas, sin llegar al punto en que se disminuye la producción. |
| Sanitización | • Remover lo más pronto posible los animales muertos y los huevos rotos, depositándolos lo más lejos posible de las naves.<br>• Evitar lo más posible el derrame de alimento y evitando que se humedezca.<br>• Mantener libre de malezas los sitios cercanos a las naves o a los almacenes de alimento.<br>• Instalar sistemas adecuados de drenaje en los techos de las naves, así como proveer un adecuado drenaje en todas las instalaciones.<br>• Evitar el crecimiento de maleza cerca de las naves.<br>• Minimizar lo más posible la migración de moscas a las naves de otros sitios infestados por moscas. |

**Cuadro 5.9 Clasificación del control biológico**

| Control biológico | Características |
|---|---|
| Predadores | Los insectos y ácaros predadores actúan como cualquier otro predador de la naturaleza; ellos consumen a sus presas durante varias de sus etapas de desarrollo. Son de vida libre y pueden ser de diversos tamaños. |
| Parasitoide | Los parasitoides son semejantes a los parásitos, sin embargo los parásitos propiamente dichos son generalmente mas pequeños que el hospedador y generalmente no matan al hospedador; en contraste los parasitoides llegan a ser del tamaño del hospedador o un poco mas pequeños que él y conforme se van desarrollando lo matan. A diferencia de los predadores, los parasitoides desarrollan parte de su ciclo de vida en un solo hospedador. En general el ciclo de vida del parasitoide se resumen en:<br>• El adulto deposita uno o más huevos en el hospedador o en el medio ambiente de éste.<br>• La larva que eclosiona del huevo se alimenta dentro o sobre el hospedador pudiendo alimentarse de tejidos o fluidos corporales, consumiendo lentamente al hospedador.<br>• El hospedador permanece vivo durante una pequeña etapa del desarrollo del parasitoide.<br>• El hospedador muere y el parasitoide termina alguna de sus etapas de desarrollo en el cadáver del hospedador. |
| Competidores | Se encuentra en discusión su capacidad como control biológico ya que compiten por el mismo alimento o sitio de desarrollo la plaga a controla; el uso de este tipo de control biológico es poco común. |

des; se le llega a suponer como el mecanismo de control más eficaz para moscas en estado inmaduro. Asociado con un adecuado sistema de manejo de desechos orgánicos y al empleo de cebos tóxicos (para moscas adultas), se le reconoce como una medida infalible para mantener la población de moscas por debajo del umbral de molestia. Otra ventaja del control biológico sobre el químico es que permite obtener huevos u otros productos agropecuarios 100% naturales, libres de residuos de insecticidas. Esto constituye una ventaja diferencial que, sin lugar a dudas, contará con la preferencia de los consumidores. En general su aplicación no requiere equipos especiales ni mano de obra calificada. Es de suma importancia en este tipo de control el no utilizar insecticidas, ya que éstos pueden acabar de forma fácil con el control biológico implementado en la granja, o al menos no utilizarlos cerca de donde crece el control biológico.

Una de las estrategias utilizadas es la denominada *inundativa*, en la cual los enemigos naturales son liberados en forma masiva, procurando causar una gran mortandad en la población de moscas. Esta práctica está teniendo gran vigencia en los últimos años, dando lugar a la creación de establecimientos industriales que se dedican a la producción y venta de enemigos naturales, los que se comercializan como insumos biológicos. Este método se emplea en el control de moscas en ambientes cerrados o protegidos.

Los escarabajos *Carcinops pumilio* y los ácaros *Macrocheles muscaedomesticae* fueron los primeros predadores naturales de larvas y huevos de mosca encontrados en el estiércol de las aves. La mosca negra de la basura (*Ophyra aenescens*) ha sido empleada como un predador de la mosca doméstica, disminuyendo las poblaciones y desplazándolas de las granjas, cuando éstas ya se encuentran bien establecidas. Otras especies de escarabajos, que no son del todo considerados predadores, favorecen el secado del estiércol, además de modificar ciertas características del mismo, al dificultar el crecimiento y desarrollo de las larvas de mosca. Varias especies de avispas, en

particular del género *Muscidifurax* sp y *Spalangia* sp, son de los mejores controles biológicos; las avispas depositan sus huevecillos dentro de la larva de mosca, las larvas en desarrollo consumen la larva para emerger como adultos, por lo que las avispas son específicas para las moscas y no atacan ninguna otra especie. Las picaduras o mordeduras de las avispas a las personas que cohabitan cerca de éstas son pocas y por lo regular no causan daños. En general, las avispas se propagan como un control natural de las moscas, sin embargo, en la mayoría de los casos se requiere de una expansión artificial, en particular en las estaciones de mayor porcentaje de moscas, ya que las avispas ponen una proporción menor de huevos que las moscas. En algunos países se cuenta con estas opciones en términos comerciales.

El uso de controles biológicos reduce los residuos de productos químicos tanto en las personas como en huevo, aves y el ambiente. Sin embargo los controles biológicos no han sido comprobados en su totalidad con bases científicas. Es indispensable considerar que el control biológico no funcionará si no se tiene un adecuado control sanitario y de manejo en la granja, para mantener inviable el hábitat de la mosca. En el **cuadro 5.10** se mencionan algunos ejemplos de control biológico de la mosca.

## ❑ Control mecánico

Varios tipos y estilos de trampas surgen en el mercado año con año, la mayoría de ellas son eléctricas, utilizan como base luz negra y una rejilla con batería; algunas contienen algún cebo atractivo para las moscas. La mayoría de las trampas son útiles en lugares cerrados como las áreas de almacenado de huevo o depósito de alimento; se colocan durante la noche en las entradas, puertas o ventanas, sin embargo, en áreas con una población alta en moscas resultan inútiles. Se debe juzgar la utilidad de las trampas no por el número de moscas atrapadas, sino por la población de moscas en las zonas adyacentes a ellas. Estudios entomológicos han demostrado que el simple uso de trampas no es útil en el control de moscas en la producción avícola.

## ❑ Control químico

Siempre ha sido un componente importante para el control de las moscas en las granjas avícolas, aunque se asume que deben ser utilizados cuando los resultados de los métodos naturales y biológicos han sido ineficaces o relativos. Con frecuencia se combinan estos métodos para lograr el mejor aprovechamiento de los mismos; a esto se denomina integración de los programas de control. Dentro de los métodos de aplicación disponibles se pueden mencionar los rocíos en superficies, aerosoles, cebos adulticidas y rocíos en estiércol como larvicidas (entre otros); algunos sólo con sustancias repelentes y en otras con sustancias atrayentes, con insecticidas o sin ellos; otras veces se usan soluciones de olor fuerte tales como el alcanfor, esencia de pino, dietiltoluamida, por ejemplo como atrayentes sin insecticida para ser orientadas a papeles matamoscas o tiras con pegamento, para colgar en los cordones eléctricos o dinteles de las puertas. Las feromonas (z-9 tricozeno) se utilizan en los cebos o trampas conjuntas con algún insecticida.

**Cuadro 5.10 Control biológico de las mocas**

| Especies | Principales características |
|---|---|
| | ***Avispas*** |
| *Spalangia endius* | Depositan sus huevos dentro de las pupas de mosca. La larva devora la mosca que se está desarrollando. Cuando nace el parasitoide adulto, comienza la búsqueda de más pupas, reiniciando su ciclo reproductivo. |
| *Spalangia nigroaenea* | Ataca principalmente a la mosca doméstica y a la mosca de establo. |
| *Muscidifurax raptor y Muscidifurax zaraptor* | Atacan principalmente a la mosca doméstica |
| *Muscidifurax zaraptor* | Aproximadamente del tamaño de la cabeza de una mosca doméstica (1/16 a 1/8 pulgadas), vive en el estiércol, alimento o en la pupa de la mosca. La hembra adulta coloca sus huevecillos en la pupa de la mosca, la cual al desarrollarse consume a la pupa de la mosca y emerge como un parásito adulto. Este parásito de la mosca es específico y no ataca a ninguna otra especie. |
| *Muscidifurax raptorellus y M. raptor* | Avispa negra de aproximadamente 1-2 mm de largo. En las naves en las cuales ha sido previamente liberado al parásito, *M. raptorellus* llegan a matar entre las dos especies hasta un 70% de las moscas inmaduras durante un periodo de 9 semanas. En naves en las cuales no ha sido previamente liberado ningún parasitoide, los niveles de duración del efecto son menores; siendo aproximadamente un 26% de control de moscas tanto por *M. raptor* como por *M. raptorellus*, sin embargo se ha visto que *M. raptor* deposita mas huevecillos siendo mayor su eficacia. El promedio de postura de *M. raptorellus* es de 3-5 huevos por pupa de mosca, mientras que *M. raptor* coloca solamente un huevo por pupa. El parasitoide adulto pica la pupa de la mosca para depositar sus huevecillos, matando la pupa, para posteriormente ser ingerida por la larva del parasitoide. En 19-21 días emerge el adulto del *M. raptor* e inmediatamente inicia la búsqueda de pupas de mosca para continuar el ciclo. Es indispensable llevar un control estricto de insecticidas para no matar a las parasitoides. |
| | ***Bacterias*** |
| *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis (Bt)* | Se desarrollan naturalmente en el estiércol, suelos y plantas. Diversas variedades de estas bacterias sintetizan una proteína en forma de cristales, la cual es tóxica para una gran variedad de insectos. Las formulaciones de la proteína tóxica Bt cristalizada es sólo efectiva cuando es ingerida por las moscas ya que se encuentran en forma de protoxina; la proteína requiere de un pH alcalino en el estómago del insecto para activarse y poder unirse a la mucosa intestinal. Actúan directamente en los canales de la membrana celular, específicamente en los de potasio, rompiendo el balance osmótico celular y muerte celular, provocando finalmente parálisis de la motilidad intestinal; los insectos dejan de comer y mueren por la combinación de la inanición y el daño fisiológico intestinal. Las larvas afectadas por la proteína Bt se vuelven inactivas, dejan de comer, regurgitan y se observan grandes cantidades de agua en sus heces; las larvas se observan flácidas y mueren en días o en una semana. Otras bacterias convierten el color de sus huéspedes en rojo o amarillo, las larvas jóvenes son las más afectadas. Las formulaciones de Bt se inactivan con la exposición directa al sol y permanecen activas solamente por 2 a 3 días; la lluvia lava fácilmente las soluciones de Bt. Las soluciones de Bt obtenidas por ingeniería genética poseen mayor duración del producto que las obtenidas directamente de los follajes. |

*Continúa*

Dentro de los insecticidas se cuenta con una gran variedad y combinaciones. Se pueden mencionar desde los minerales venenosos a base de As, B, Cu, etc. (que han caído en desuso por su toxicidad), hasta el empleo de repelentes naturales a base de crisantemo, barbasco, entre otros que son considerados como biodegradables. Los insecticidas son la piedra angular en el combate contra la mosca, por lo que su empleo intenso ha dado lugar a numerosos problemas para la salud humana, animal y ambiental.

**Cuadro 5.10 Control biológico de las mocas** (*continuación*)

| Especies | Principales características |
|---|---|
| | **Hongos** |
| *Metarhizium anisopliae, Beauveria bassiana Paecilomyces fumosoroseus, Entomophthora muscae, Pandora neoaphidis, Zoophthora radicans, Beauvenia bassiana, Verticillium lecanii, Neozygites floridana, Hirsutella thompsonii* | Algunas especies de insectos, incluyendo muchas plagas son especialmente susceptibles a las infecciones naturales por hongos insecto-patógenos. Estos hongos son específicos para los insectos y no infectan ni animales ni plantas. El crecimiento de los hongos se ve favorecido por la mayoría de las condiciones de las granjas avícolas, sin embargo, las infecciones micóticas requieren de condiciones de sequedad para mantener la infección. A la mayoría de estas infecciones micóticas se les considera epizoóticas y de fácil distribución lo cual les permite acabar con poblaciones completas de insectos. Los hongos que tienen la capacidad de penetrar en circulación sistémica son útiles para animales que tiene la capacidad de succión los cuales no son sensibles a infecciones bacterianas o virales. Comercialmente se llegan a encontrar en forma de spray, siendo la mayoría de los insectos sensibles a la micosis. La mayoría de los hongos tiene la capacidad de penetrar la cutícula o "piel del insecto"; una vez dentro el hongo se multiplica sistémicamente en cuestión de horas; la muerte se da por daño tisular o por la acción sistémica de algunas toxinas del hongo. El hongo frecuentemente se encuentra en forma de esporas en el cadáver del insecto las cuales se esparcen fácilmente por acción del viento o la lluvia, lo cual transmite la infección a otros insectos circundantes. Las fases epizoóticas de las micosis se dan generalmente en temporadas preferentemente de viento y/o humedad. La efectividad de este tipo de control se da por la adecuada selección del hongo y las características climatológicas del periodo de aplicación. Algunas infecciones por este tipo de hongos se dan en el estiércol, por lo que es importante no aplicar en estos casos insecticidas, funguicidas o herbicidas que inhiban el crecimiento de los hongos. |
| | **Nematodos** |
| | Muy pocos nematodos son útiles para el control biológico, la mayoría de ellos son de difícil manejo (*Tetradomatids* sp) o costosos (*Mermithids* sp) para su producción en masa; tienen un estrecho margen de especificidad y poseen una patogenicidad muy baja. Los únicos nematodos que realmente poseen un efecto óptimo para el control de moscas son los pertenecientes al género *Steinernema* sp y *Heterorhabditis* sp. Estos metazoarios multicelulares ocupan un lugar intermedio entre los microbios patógenos y los predadores / parasitoides; no se requiere de equipo especial y cuando se aplican junto con bacterias simbióticas requieren únicamente de 24 a 48 h para matar a las moscas. Los nematodos penetran en su hospedador vía cavidad natural o en áreas de cutícula delgada. Sus ciclos de vida se completan en pocos días y cientos o miles de fases juveniles emergen del hospedero muerto. Se requiere de una interacción nematodo/bacteria (mutualismo) para tener un correcto control biológico. El nematodo crece y se reproduce dependiendo de las condiciones establecidas por la bacteria en el cadáver del huésped, por lo que la bacteria requiere del nematodo para penetrar e invadir al hospedador. |
| | **Predadores** |
| | Los insectos predadores pueden encontrarse en las plantas, arbustos o árboles. Algunos predadores son selectivos en sus presas. La gran variedad de predadores de una serie de ciclos de vida distintos y hábitats; una de las grandes desventajas es que en ocasiones es tanta la proliferación de los predadores que se convierten en plagas. Dentro de éstos se pueden mencionar a los pertenecientes a la familia Coccinellidae (*Coccinella septempunctata*), familia Carabinae, familia Staphylinidae, familia Syrphida, del orden hemíptera (*Orius insidiousus* sp, *Geocoris* sp, *Nabis americoferius*). |
| *Chilocous kuwanae* | Es una pequeña catarina negra; solamente ataca moscas cuando escasean los gusanos y escarabajos. |
| *Macrocheles muscae domesticate (*ácaro*)* | Predador de huevos de mosca. Se les encuentra abundantemente en el estiércol de la cama de las aves, tienden a treparse en las moscas y son transportados a nuevas áreas. Se alimentan comúnmente de huevos y de la primera fase larvaria de las moscas y llegan a comerse todos los huevos de cerca de 20 sitios de huevos de mosca por día. Los macroquélidos llegan a disminuir sustancialmente la cantidad de moscas en una granja. |

*Continúa*

| Especies | Principales características |
|---|---|
| *Fuscuropoda vegetans* (ácaro) | Se alimenta de la primera fase larvaria de la mosca, la cual se encuentran en lo profundo del estiércol, por lo cual requiere de la ayuda del ácaro *Macrochelido* sp para controlar las larvas de la superficie del estiércol. |
| *Carcinops pumilio* (escarabajo) | Pequeño escarabajo negro, se alimenta de huevos y las primeras fases larvarias de la mosca. Habita en la superficie del estiércol, no les agrada este material fresco y requiere de aproximadamente 6 semanas para establecer una colonia con buenas características de predadores. Consumen todos los huevos de mosca de aproximadamente 13 a 14 sitios distintos por día. |
| *Gnathoncus nanus* (escarabajo) | Se les encuentra en pocas cantidades en el estiércol de las granjas avícolas, por la dificultad que tienen para establecer colonias grandes en esos sitios. |

Uno de los problemas más significativos es la generación de resistencias, ya que las moscas son insectos adaptables, con capacidad genética variable y de reproducción rápida. Estas características le permiten crear especies dotadas de cierta habilidad para neutralizar los efectos tóxicos de algunos insecticidas. Dichas cualidades están dadas de forma clara, por procesos enzimáticos que permiten a las moscas biotransformar el principio activo del insecticida disminuyendo sus efectos. Aunque en la actualidad existe una gran variedad de fórmulas insecticidas (organofosforados, carbamatos, piretroides y diamididas aromáticas), se menciona la presencia de resistencias cruzadas, por lo cual, cuando una mosca adquiere resistencia a un insecticida en particular, los demás insecticidas de la misma familia química serán inactivos contra dicha especie de moscas. Se explica así cómo un insecticida va seleccionando sucesivamente a las poblaciones resistentes, lo cual se torna cada vez más evidente. Es fundamental aclarar que las resistencias no provienen ni son promovidas por el insecticida; éstas se encuentran presentes en el insecto como característica enzimática propia, así que los insecticidas sólo seleccionan a los mutantes.

Los insecticidas pueden dividirse por la familia química a la cual pertenecen (organofosforados, carbamatos, piretroides y diamididas aromáticas), la fase de crecimiento sobre la cual actúan (adulticidas y larvicidas) o por su forma de aplicación (rocíos en superficies, aerosoles, aspersión y cebos). La confianza en el control químico se encuentra en entredicho por los efectos ambientales y de resistencias al que se enfrentan la mayoría de los productos utilizados. Por lo tanto, en la actualidad la investigación se está centrando en obtener controles químicos biodegradables y de baja resistencia. Se asegura que los insecticidas comunes son, por lo general, malos larvicidas (organoclorados y piretroides). Existe cierta práctica de alterar la composición química del medio de cría, de manera que aunque las hembras ovopongan, las moscas jóvenes no llegan a su madurez. Uno de los productos más utilizados es la adición de bórax al estiércol, pero este tratamiento inutiliza al estiércol como fertilizante. Los demás productos químicos, como hemos dicho con anterioridad, matan a los predadores naturales o introducidos. Otro método es la aplicación de *ciromazina* por medio de una premezcla en el alimento de las aves, en dosis de 0.02 mg/kg, teniendo un tiempo de retiro de tres días; no sufre ningún tipo de metabolismo en el ave o bien se utiliza por aspersión del excremento. Este fármaco es un inhibidor de crecimiento que provoca una deformación de la pupa por malformación de quitina dando como resultado la muerte de las

larvas antes de llegar a completar su desarrollo; la ciromazina posee la gran ventaja de no afectar a la mayoría de los predadores naturales que se encuentran en el estiércol.

Las fumigaciones y rocíos sin efecto residual se utilizan sobre todo para el derribo rápido y muerte de moscas sin esperar una acción residual. Se les considera como el método más eficaz y barato para controlar grandes poblaciones de moscas adultas. Las resistencias desarrolladas ante este tipo de productos son bajas. Se utilizan, en particular, *piretrinas* naturales en sinergia con cualquier otro insecticida, aplicándose por lo general de forma consecutiva, y en horas del día en que la población de moscas es mayor, hasta disminuir el número de las poblaciones. De igual forma, las aspersiones residuales se utilizan de manera precisa en edificios, siendo esta práctica una de las principales causas de resistencias. Se ha comprobado que el efecto residual es corto ya que al cubrirse de polvo o cualquier otro material, la zona pierde casi por completo el efecto residual. Se recomienda su uso como último recurso y en sitios que no pueden ser controlados con otras técnicas. También se ha recurrido a las propiedades irritativas de los humos de combustión (quema de ramas verdes o papeles); otras veces se usan soluciones de olor fuerte tales como el alcanfor, esencia de pino, dietiltoluamida, etcétera.

A continuación se presenta una lista de los principales productos que se utilizan en la actualidad como controles químicos.

### *Permetrina*

Es un piretroide[5] que se encuentra en formulaciones que van desde el 1% (que se expende para uso en casas y oficinas) hasta el 38.4 o 42.5% que deberán diluirse de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se asperjean en instalaciones con alta densidad de moscas como desagües, canaletas sucias, etc. En diluciones bajas las aves pueden estar presentes cuando se aplica la permetrina.

### *Lambda-cialotrina*

Es un piretroide y se encuentra en formulaciones del 9.7 al 10% para aplicación en forma de aerosol de superficie. Las aves no pueden estar presentes durante el tratamiento.

### *Ciflutrina*

Piretroide que se localiza en formulaciones al 6, 11.8, 20 y 24.3%. Se aplica con las características del anterior.

### *Piretrinas*

Son compuestos naturales y se encuentran formulaciones al 0.1 y 3%. Las aves no pueden estar presentes durante el tratamiento.

---

[5] Sustancia química manufacturada similar a las piretrinas (compuestos naturales de propiedades insecticidas).

*Clovifos*

Es un organofosforado y se encuentran en formulaciones al 20%. Se aplica para efecto residual o como aerosol de superficie. Las aves no pueden estar presentes durante el tratamiento.

*Diclorvos*

Organofosforado en formulaciones al 43.2%. Se diluye conforme indicaciones del fabricante. Tipo de aplicación: residual aerosol de superficie. Recomendaciones de uso: ventilar el área de inmediato si se encuentran presentes las aves.

*Tetraclorvinfos*

Se trata de un organofosforado cuy formulación es al 50%. Se aplica para efecto residual por aerosol en superficies, previa dilución y, por lo regular, no se tienen restricciones de uso.

*Tetraclorvinfos + diclorvos*

Organofosforado. Formulaciones al 28.7%. Una vez diluido se aplica en superficies como aerosol y no presenta restricciones en su aplicación.

*Dimetoato*

Es un organofosforado y se encuentran en formulaciones al 23.4 y 43.5%. Se le diluye y aplica sobre superficies pero las aves no pueden estar presentes durante el tratamiento.

*Malatión*

Organofosforado. Formulaciones al 57%. Tipo de aplicación: residual aerosol de superficie. Se le diluye en agua conforme a lo especificado por el fabricante y no requiere que las aves sean retiradas del lugar.

*Triclorfón*

Se trata de un organofosforado cuyas formulaciones son al 80%. Se le diluye casi siempre a 1.5 kg por 100 litros de agua y se empapa el área con aerosol. Las aves no pueden estar presentes durante el tratamiento.

*Metomilato*

Es un carbamato y se encuentran en formulaciones al 1%. Se aplica como cebo seco en las orillas de bardas y lugares aledaños a casetas. No se recomienda en sitios en los que las aves tengan acceso.

*Ciromazina*

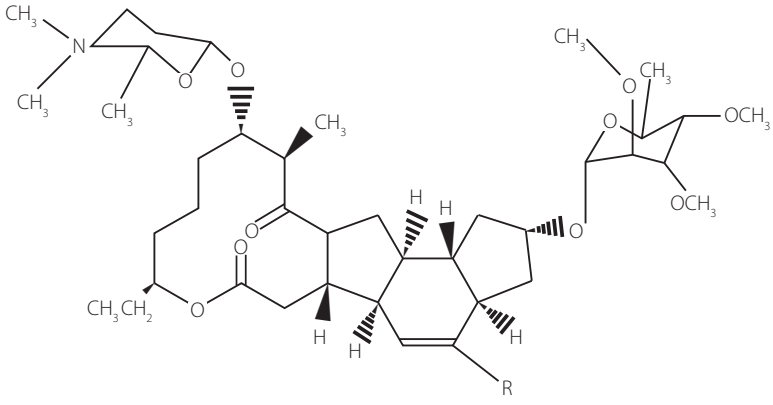
Regulador del crecimiento del insecto que se encuentra en formulaciones al 2%. Se aplica para efecto residual como aerosol en superficies. Se diluye a razón de 0.5 a 1 kg/100 litros de agua y se aplica a razón de un día de retiro de rastro y se requieren tres días cuando se aplica en el alimento (0.5 kg/ton de alimento).

*Piriproxifeno*

Como regulador del crecimiento de insectos se encuentra en formulaciones al 1.3%. Se aplica para efecto residual en aerosol de superficie a una dilución de 100 g/20 litros de agua y cada litro sirve para aplicar a 200 $m^2$. Las aves no pueden estar presentes durante el tratamiento.

*Espinosina*

Es un insecticida natural obtenido del actinomiceto *Saccharosposlispora spinosa*. En la actualidad se conocen dos componentes o compuestos básicos: espinosina A y D. Por su estructura se trata de un macrólido y contiene un sistema único de anillos tetracíclicos al cual están ligados dos azúcares diferentes. Al ser un insecticida de reciente uso en la práctica veterinaria, los insectos son más sensibles en comparación con otros productos a los que ya se ha generado resistencia.




Fórmula estructural de espinosina

## ❑ Mecanismo de acción

El modo de acción de espinosina para todos los insectos se caracteriza por la excitación del sistema nervioso, lo cual lleva a contracciones musculares involuntarias y parálisis. Actúa en los receptores

nicotínicos de acetilcolina. No interactúa con otros insecticidas y no se ha demostrado resistencia cruzada con otros agentes. No tiene efecto repelente.

## ❑ Espectro

Ataca a parásitos de diferentes órdenes: *Phtiraptera*, *Diptera*, *Colepoptera*, *Homoptera*, *Hymenoptera*, *Isoptera*, *Orthoptera*, *Lepidoptera*, *Siphonaptera* y *Thysanoptera* entre otros.

## ❑ Indicaciones y dosis

Es de gran utilidad en el control de moscas (*Musca domestica*) y escarabajos negros (*Alphitobius diaperinus*) en las explotaciones avícolas. Es un insecticida que se utiliza diluido en agua a una concentración final de 0.072% en el caso de moscas y para escarabajos al 0.048%.

Se recomienda aplicar por la mañana sobre paredes, techos, grietas y —en directo—, sobre el estiércol y material en descomposición. Resulta ventajoso establecer un programa de control de plagas y rotar los productos insecticidas para evitar resistencias. Puede utilizarse al introducir una nueva parvada y cuando se vacían las naves.

Como cualquier otro insecticida deberá manejarse con cuidado y evitar el contacto directo con animales y personas. La degradación de la espinosina en el ambiente ocurre mediante una combinación de rutas, sobre todo fotodegradación y degradación microbiana de sus componentes naturales. La vida media de la espinosina degradada por fotólisis en el suelo es de nueve y 10 días.

## ❑ Mosquitos

Los mosquitos, en particular hembras adultas, son considerados como una molestia; su presencia causa malestar a las aves al chuparles sangre y disminuir la producción de huevo y ganancias de peso, además de ser vectores de muchas enfermedades. Alcanzan el máximo de población durante los meses de verano, debido al agua estancada y por la humedad en las granjas.

Se han identificado en la industria avícola en promedio 46 especies de mosquitos. Todas requieren de agua para su fase larvaria y pupal; algunas especies depositan los huevos en los cuerpos permanentes de agua, como los cenagales o lagunas, pero las especies más molestas engendran en los cuerpos temporales de agua. Las especies arbóreas tienen sólo una generación por año y las especies agropecuarias y urbanas pueden completar su ciclo de vida en cuatro semanas o menos teniendo así varias generaciones por año.

Los pasos para proteger contra los mosquitos incluyen:

- Mallas en las ventanas, puertas, chimeneas y aberturas de la pared.
- Evitar encharcamiento y mantener sellados los tanques de agua, tanques sépticos o desagües.
- Reemplazar los ductos o canales de drenaje viejos para evitar goteos o fugas.
- Uso de repelentes e insecticidas.

## ❑ Vacunación

Otro aspecto dentro de las medidas de bioseguridad es la prevención de las enfermedades por medio de la vacunación. Los antibióticos se utilizan para el control de infecciones bacterianas, puesto que no hay medicaciones prácticas disponibles para luchar contra las infecciones virales. Antes de que ocurra una infección, la vacunación preventiva es uno de los mejores medios de protección.

Una vacunación ideal está dada por una vacuna que no produzca ningún signo relacionado con la enfermedad, pero que sea muy inmunogénica. Esta combinación es escasa, ya que la mayoría de los virus vacunales provocan una ligera reacción para dar una alta inmunogenicidad y protección en el grado que le sea posible. No todas las vacunas son igual de efectivas, algunas dan una buena inmunidad pero provocan una reacción posvacunal, casi tan intensa como la misma enfermedad; en otras la reacción es grave sin lograr siquiera niveles inmunogénicos deseables. Cabe señalar que las vacunas contra bacterias son, en general, menos efectivas que las vacunas virales, que tienen la capacidad de estimular puntos específicos del sistema inmune.

Fabricadas a partir de virus vivo modificado o a partir de virus muerto, ambos tipos de vacunas provocan reacciones inmunogénicas. Aquellas de virus vivo modificado se aplican casi siempre en edades tempranas, en contraposición con las de virus muerto y pueden ser aplicadas por inyección, en el agua de bebida, por inhalación o en forma oftálmica.

La contaminación de las vacunas debe ser prevenida para evitar problemas complejos, ya que con un manejo no higiénico de la vacuna los microorganismos que se están reproduciendo en el caldo vacunal pueden provocar reacciones secundarias graves. Las vacunas vivas provocan, en general, reacciones por el vehículo en el que se encuentran suspendidas: de ellas la más común es la formación de abscesos en el sitio de aplicación. Otro efecto adverso se puede dar a pocas horas de la aplicación y proviene del material alergénico contenido en las paredes bacterianas.

Son factores que afectan de forma directa los niveles, calidad y duración de la inmunidad: la edad de las aves y los tiempos apropiados de vacunación-revacunación. Existen muchos programas de vacunación para las diversas áreas en la producción avícola, así como para pavos y faisanes, no obstante es importante tomar en cuenta que las vacunas se aplican según las necesidades de cada granja, ya que se corre el peligro de sobrevacunar o subvacunar. Es elemental vacunar a las aves de nuevo ingreso, ya que éstas representan un riesgo potencial para las ya existentes en la granja.

Prevenir la exposición temprana a la enfermedad antes de que se establezca la inmunidad vacunal es de suma importancia, aunque cabe señalar que en muchas granjas se maneja el tener animales de una sola edad para romper los ciclos de transmisión. La vacunación se puede aplicar *in ovo* o a los pocos días de nacidos, con vacunas de virus vivo modificado que pueden incluir uno o más serotipos. Es prudente recordar que la resistencia genética del ave y la presencia de otras enfermedades inmunosupresoras afectan la susceptibilidad a las enfermedades.

## ❑ Perfiles de las naves

Un paso muy importante para ver el estado de salud de la granja en general es el perfil de la nave, que implica primero que nada que las aves deben ser sometidas de forma rutinaria a análisis de laboratorio.

Según el tipo de ave y de producción se determinan los análisis que deben realizarse. En aves vivas se toman muestras sanguíneas para ver los títulos de anticuerpos a las diversas enfermedades contra las que se vacuna. Los resultados de las necropsias o clínicos en animales enfermos pueden mostrarnos las necesidades de cambios en el manejo de la granja o en la aplicación de diversos tratamientos. Un archivo de todos los resultados de laboratorio, así como los expedientes de producción y clínicos de cada nave, son de gran valía si se presenta un problema del que ya se tenía experiencia previa o para identificar una nueva enfermedad en la granja.

## ❑ Procedimientos de desinfección de las casetas

La desinfección de las casetas es una de las fases más importantes dentro de la bioseguridad. Hace algunos años los avicultores intentaban ahorrar trabajo y dinero rociando aceite de los motores de los vehículos de la granja en las paredes y pisos de las naves, con el propósito de hacer estas superficies menos permeables y más fáciles de limpiar, teniendo también un efecto sobre los huevos de ascárides y repelente sobre algunos insectos; sin embargo, la efectividad no era muy alta, además de que se aumentaba el porcentaje de incendios.

Después de que una nave ha sido desalojada y la cama removida, es el mejor tiempo para desinfectar y aumentar la bioseguridad de nuestra nave. Resulta esencial quitar todo el excremento de las naves y pasillos para, después, realizar el lavado; la luz del sol reducirá en cierto grado el peligro de patógenos. No debe olvidarse limpiar y desinfectar el equipo utilizado como rastrillos, palas, carros, esparcidores de abono, cubetas, etcétera.

Existe una amplia lista de procedimientos rutinarios a seguir, sin embargo éstos varían dependiendo del sistema de producción y del tipo de desinfección que se requiera, con base en el área de la granja.

## ❑ Recomendaciones generales para la desinfección de pisos

Deseable resulta el sistema de "todo dentro, todo fuera", a partir del cual se sacan las naves y la cama antes de meter la nueva parvada, realizando una limpieza completa por lo menos una vez al año.

### *Limpieza total*

Los siguientes procedimientos son recomendados para la limpieza completa de los pisos de las naves.

1. Colocar la cama lo más lejos posible de las casetas, con un mínimo de 100 metros. Evitar los derramamientos y cubrir las cargas de la cama seca. Cerciorarse de que la salida de las camas no contamine las calzadas o las entradas a las otras casetas.
2. Barrer la caseta, desde el fondo hasta la entrada, limpiando a fondo los pisos; es imprescindible higienizar los accesorios como las aspas de los ventiladores, sustituir las bombillas quemadas y limpiar el resto de los focos.
3. Mantener limpios todos los dispensadores de agua, tinacos, tuberías o cualquier otro tipo de instalación fija. Quitar el equipo misceláneo de la nave.

4. Quitar la mayor cantidad de materia orgánica, lavar a conciencia y enjuagar lo mejor posible ya que es que la materia orgánica y los restos de jabones neutralizan a los desinfectantes.
5. Desinfectar a fondo los techos, cortinas, paredes, alimentadores y todo equipo que vaya a ser introducido en la caseta o requerido dentro de ésta. Usar un desinfectante efectivo, aplicando en las concentraciones recomendadas en la etiqueta. Considerar, de forma recurrente, que el aumento de la concentración del desinfectante no compensa un trabajo incompleto o mal hecho. Todo aerosol que se aplica debe abarcar un mínimo de 200 libras por pulgada cuadrada para obtener una buena penetración, sin embargo esta presión podría perforar materiales frágiles o envejecidos, por lo que el sentido común debe ser la guía. Se sugiere iniciar la desinfección en la parte posterior trabajando hacia el frente de la caseta rociando primero el techo, paredes y al final el piso.
6. Colocar por lo menos 10 cm de cama seca como absorbente, una vez que el piso se ha secado. Se recomienda la viruta seca de pino, al contrario de las virutas de maderas duras que no se recomiendan por el peligro de la aspergilosis.
7. Utilizar insecticidas cuando los insectos son un problema dentro de la granja. Debe recordarse que los desinfectantes e insecticidas no pueden mezclarse para su aplicación.

### *Limpieza parcial*

Los siguientes pasos son recomendados para realizar una limpieza parcial de las casetas:

- Limpiar a fondo todos los ventiladores y lumbreras.
- Barrer la caseta del fondo a la entrada.
- Quitar la cama apelmazada en la caseta.
- Lavar y desinfectar el material accesorio de las casetas (comederos, bebederos, etc.).
- Colocar 2.5 cm de viruta nueva en la cama, en el área de empollamiento.
- Utilizar insecticida cuando los insectos son un problema.

### *Limpieza de los sistemas de alimentación*

Además de las prácticas de la limpieza y de desinfección mencionadas antes, todos los productores deben tener sumo cuidado con los sistemas de alimentación, incluso si la limpieza es parcial; el propósito de estos procedimientos es reducir la incidencia de problemas de toxinas e intoxicaciones por la alimentación.

### *Instalaciones de almacenaje y manejo de alimento*

Quitar todo el alimento de los almacenadores, cargadores y todo aquello que se utilice para contener o transportar alimento.

1. Desmontar el cargador para asegurar la limpieza cuidadosa.

2. Lavar los interiores de los contenedores, cargador y resto del equipo con el desinfectante adecuado.
3. Vaciar la tolva y alimentar las líneas.
4. Quitar toda la alimentación de las cajas y raspar o cepillar (cepillo de alambre limpio) todo el material, sobre todo el acumulado en las esquinas, costuras interiores y exteriores de los contenedores de alimento.
5. Remover todo resto de alimento de la línea completa de alimentación, incluyendo las esquinas. Se puede utilizar una aspiradora de aire o una máquina de lavado a presión.

## ❑ Sanitización de las líneas de agua

Si el agua almacenada se utiliza sólo para la naves y se han sacado a las aves de la granja es conveniente desinfectar los pozos o tinacos de los cuales se extrae el agua y, al mismo tiempo, realizar una desinfección de las líneas, manteniendo hasta por 24 h el agua con desinfectante en las líneas. (Véase capítulo 7.)

## Lecturas recomendadas


Australian Egg Industry Association. Code of Practice for the Shell Egg, Production, Grading, Packing and Distribution. Australian Egg Industry Association, Sydney. 1998.

Ausvetplan. Australian Veterinary Emergency Plan, Agriculture and Resource Management Council of Australia and New Zealand, Canberra. http//www.aahc.com.au/ausvetplan/index.html, 2000.

Axtell, R.C. Poultry integrated pest management: Status and future integrated pest management reviews, 1999; v. 4 (1), p 53-73.

Berry J.G. Fly control in the poultry house. Oklahoma Cooperative Extension Fact Sheets http://osufacts.okstate.edu. 2008.

Biosecurity. Cast Report by Dr. Eric Bradford. Actualizada en 02/07/2008. http://ag.ansc.purdue.edu/poultry/extensio.htm, 1999.

Bradley, F. A., and A. Robinson. Survey of California's poultry health inspectors. Poult. Sci. 2005; 84(Suppl.1):65.

Bradley, F. A., and C. J. Cardona. California's poultry health inspection program. Poult. Sci. 2005; 84(Suppl. 1):66.

Bradley, F. A., and D. M. Castellan. Development of a game fowl health assurance program in California. Proc. XXII World's Poult. Congr. 2004.

Burrell, A., 2002. Animal disease epidemics: implications for production, policy and trade. Outlook Agric. 31, 151-160.

Carey J.B., Proshaska F. and Jeffrey J.S. Poultry facility biosecurity. Texas Agricultural Extension Service. Texas A&M University. http://gallus.tamu.edu/Extension%20publications/1-5182.pdf

Cooper, O. So you want to tackle salmonella in broiler flocks. Poultry World; 2008, Vol. 162 Issue 4, 36-37.

Gunn G.J., Heffernan J., Hall M., McLeod A. and Hovi H. Measuring and comparing constraints to improved biosecurity amongst GB farmers, veterinarians and the auxiliary industries. Preventive Veterinary Medicine 84, 2008; 310-323.

Jeffrey J.S. Biosecurity for poultry flocks Poultry fact sheet NO. 26. Cooperative extension. University of California. March 1997. http://animalscience.ucdavis.edu/avian/pfs26.htm

Knowles, L. Biosecurity crucial in avian flu battle. Poultry World. 2008; Vol. 162 Issue 5, 6-10.

Knowles, L. Disease contingency plans are in place. Poultry World. 2007; Vol. 161 Issue 11, 10-20.

Kuney D. Biosecurity in the Egg Processing Plant. University College Davis http//www.vetmed.ucdavis.edu/vetex/INF-PO_Forum/eggprocessingplant.htm

Leisgang, S. California Poultry Health Inspection Program and the development of an internet tool for inspectors. Proc. Pac. Egg Poult. Assoc. Conv. Pac. Egg Poult. Assoc., Sacramento, CA. 2006.

Moore, D, A. Merryman, Marcia L. Hartmann, Marla L. Klingborg, Donald J. Comparison of published recommendations regarding biosecurity practices for various production animal species and classes. Journal of the American Veterinary Medical Association; 2008, Vol. 233 Issue 2, 249-256.

Peters, R. Hazard Analysis – A Simplified Approach. Advancing Food Safety, 1998; 2(7): 33-34.

Poultry Health Inspection Program. Poultry Health Inspection Program home page. http://animalscience.ucdavis.edu/phi/, 2006.

Rural Industries Research and Development Corporation. Industry Quality Assurance Programme Welfare Audit for the Breeder Layer Industry. Rural Industries Research and Development Corporation, Canberra. 1999.

Russell, A.D., Yarnych, V.S. and Koulikovskii A.V., Eds. 1984. *Guidelines on Disinfection in Animal Husbandry for Prevention and Control of Zoonotic Diseases.* World Health Organization (Veterinary Public Health Unit), Geneva, Switzerland.

Seymore S. Block. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th Ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. 2001.

Shimshony, A. Avian influenza: The animal health perspective (Part 3). Infectious Disease News. 2008; Vol. 21 Issue 7, p 8-9, 2.

Sibley, D. Four simple steps to help keep out disease. Poultry World. 2007; Vol. 161 Issue 12, 32-33.

Standing Committee Agriculture and Resource Management. Australian Model Code of Practice for the Welfare of Animals, Domestic Poultry, 3rd Ed., SCARM Report 40. 1995.

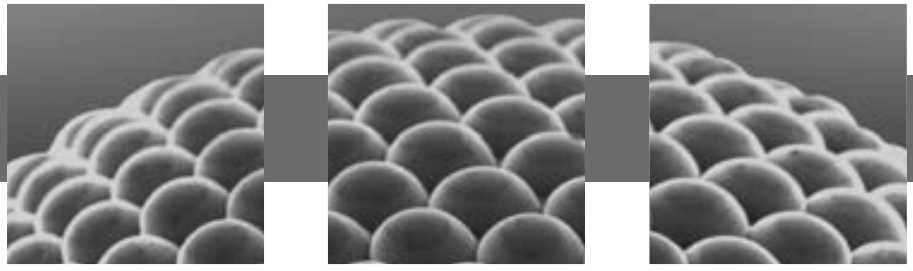
Standing Committee Agriculture and Resource Management. Model Code of Practice for the Welfare of Animals, Land Transport of Poultry, SCARM Report 65. 1998.

Standing Committee Agriculture and Resource Manangement Report 60 (1997). A Guide to the Implementation and Auditing of HACCP, SCARM Report 60.

Stellmacher S. *The Testing of Heavy-Duty Disinfectants Against Bacteria.* National Veterinary Medicine Testing Institute, Berlin, pp. 547-575. http://www.ansci.umn.edu/poultry/resourcespest_control.htm, 1966.

The Scottish Executive Environment Rural Affairs Department (SEERAD). Biosecurity: What is it? http://www.scotland.gov.uk/Topics/Agriculture/animal-welfare/Diseases/GenControls/15721, 2006.

# Capítulo 6



# Desinfección en avicultura

## Introducción

En los últimos años, la medicación y prevención de enfermedades propias de los animales ha mejorado de manera notable gracias a la vacunación, aunque todavía no existen vacunas para muchos de los padecimientos que afectan el factor económico de los avicultores, motivo por el cual tanto la higiene como la desinfección adquieren cada vez mayor importancia como piedra angular de la bioseguridad.

Con la desinfección estratégica no sólo se previene el surgimiento de nuevas enfermedades, sino que se evita la diseminación de un padecimiento cuando éste llega a darse. En la **figura 6.1** se presenta un esquema con los principales factores que contribuyen a la contaminación o aparición de enfermedades infecciosas en una granja. Además, la desinfección es la clave para terminar o por lo menos controlar un número significativo de enfermedades durante la explotación.

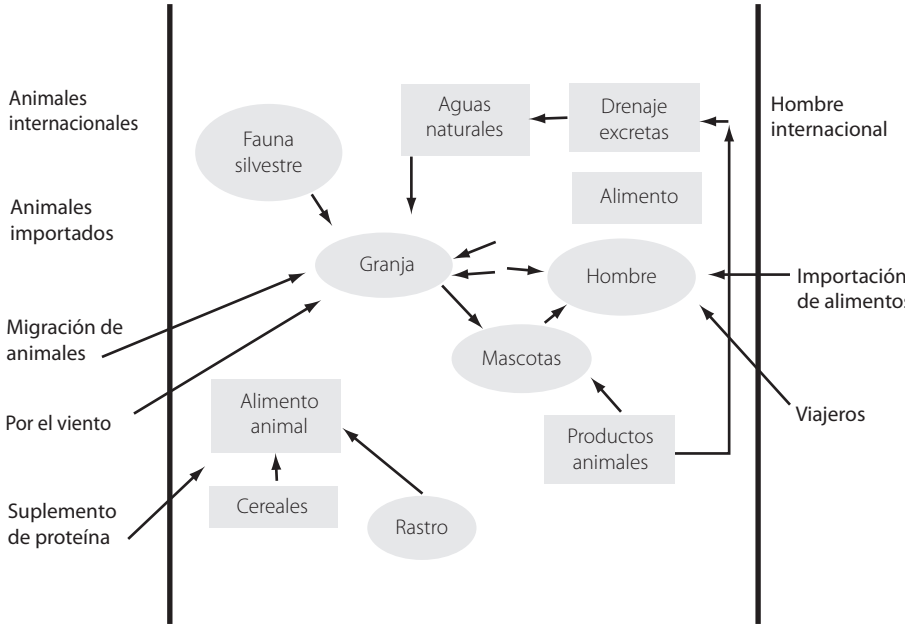



**Figura 6.1** Principales factores de infección o contaminación.

En contraste, el uso de desinfectantes puede alterar en forma grave los lagos, ríos, pastizales, terrenos destinados a la crianza de animales y cultivos de alimentos para el hombre. Para la industria farmacéutica, los investigadores y las autoridades, el reto consiste en lograr una desinfección a costos razonables, con elevada eficacia y sin alterar la ecología. No es fácil alcanzar la bioseguridad completa si se considera la presión lógica que ejercen los ambientalistas contra el uso de aquellos desinfectantes que afectan el entorno.

Los términos más comunes utilizados en materia de desinfección son:

- Esterilidad: ausencia de toda forma de vida.
- Esterilización: método por el que se elimina o da muerte a todos los microorganismos que contiene un objeto o sustancia y que se encuentran acondicionados, de tal forma que no pueden contaminarse de nuevo.
- Sanitizante: es aquel agente que disminuye la carga microbiana total a un nivel seguro para la salud de la población. Se aplica de manera exclusiva sobre objetos inanimados.
- Desinfección: es el proceso que permite eliminar la mayoría de los microorganismos en los objetos inanimados, aunque no garantiza la eliminación de esporas.
- Desinfectante: agente que elimina la carga microbiana total en superficies inanimadas, como locales, suelos y construcciones.
- Séptico(a): tiene que ver con la existencia de microorganismos —o de sus toxinas— en áreas que en condiciones normales no los poseen, lo que indica que están contaminadas.

- Antisepsia: acción por la cual se eliminan o inhiben microorganismos en los tejidos, fluidos corporales u objetos. Este procedimiento no siempre destruye todos los microorganismos, pero sí reduce su número.
- Antiséptico: agente que controla y disminuye la presencia de microorganismos potencialmente patógenos sobre piel y/o mucosas; su aplicación sólo es externa y sobre seres vivos.
- Bactericida: sustancia que destruye toda forma de vida bacteriana.
- Bacteriostático: agente que impide la multiplicación de las bacterias.
- Contaminación: se da por la existencia de microorganismos patógenos sobre superficies corporales o de objetos inanimados, como pisos y paredes; también ocurre en otros elementos, como aire, agua y alimentos.
- Descontaminación: proceso que consiste en remover los microorganismos productores de enfermedad para, así, permitir una manipulación segura de los objetos.
- Detergente: agente que modifica la tensión de superficies, efectivo en la limpieza de éstas y de otros objetos.
- Limpieza: diseñada para remover, más que para matar microorganismos, es la acción por la que se elimina materia orgánica, polvo y cualquier sustancia extraña de los objetos. Se realiza con agua, con o sin detergente y mediante una acción mecánica; los procesos de desinfección y esterilización son posteriores.

Estas definiciones tienden a fusionarse con la aparición de agentes con varias capacidades aunque, en general, se entiende por desinfección al acto de reducir la carga microbiana de un fluido o superficie (animada o inanimada). Para llevar a cabo una desinfección eficaz se recomienda usar ropa adecuada, y protegerse manos, cara y vías respiratorias mediante mascarillas tipo filtro completo.

En las superficies inanimadas es común que una gran variedad de patógenos sobreviva por largos periodos, de ahí que la desinfección sea un paso obligado antes de introducir las aves en la explotación; de modo adicional, deberá hacerse una fumigación de vectores biológicos. Existen patógenos, como *Pasteurella multocida*, que pueden permanecer en el ambiente o en un animal muerto hasta por tres meses, y un mes en el excremento. Cuando se le fija a un portaobjeto sólo dura de 12 a 24 horas.

Investigadores de la Universidad de California-Davis demostraron que el virus del Newcastle puede estar infectivo de 10 a 14 días en la cama de las aves y 17 días en el agua para beber. Si se limpia y expone al sol, el virus se destruye con relativa facilidad en una hora, y lo inactivan la lejía, el ácido cresílico, los cuaternarios de amonio más recientes, los fenoles sintéticos (ortofenilfenol, ortofenil-fenato), el hipoclorito de Na, el virkon y el T4.

Para un óptimo resultado se recomienda poner especial atención en cada uno de los siguientes factores:

- *Limpieza*: primero debe retirarse, de manera mecánica, la mayor parte de la suciedad acumulada; proceso que incluye desde la remoción de la cama, el aseo de los bebederos, criadoras y equipo diverso, según la explotación, para favorecer una penetración adecuada del desinfectante y para evitar su pérdida de actividad en presencia de materia orgánica (heces,

orina o grasa). En todos los casos se sugiere limpiar las tuberías y depósitos de agua, vaciando primero el sistema y aplicando luego cualquier desinfectante —de preferencia los menos tóxicos y que no dejan olor desagradable—, por ejemplo: los cítricos, hipoclorito de sodio (en bajas concentraciones), filiferinas/aleína y virkon. Se aconseja utilizar aire comprimido, con o sin agua, a chorro para retirar el polvo de techos, almacenes de alimento, etc. En la actualidad hay bombas que usan muy poca agua expelida con aire a alta presión y aun con temperatura elevada, lo que permite remover la mayor parte de la materia orgánica. Si este chorro de aire-agua se aplica a una temperatura elevada, será más eficiente la limpieza y retiro de la grasa. Para tubería, instalaciones de alambre o jaulas que se puedan mover, se sugiere usar cepillos y el sistema referido de agua a presión.

- *Uso de detergentes*: estos productos emulsifican las grasas y restos orgánicos y con el efecto de acarreo, al enjuagar el material orgánico, permiten obtener una superficie más susceptible de ser desinfectada a fondo. Se deben retirar a conciencia, con la ayuda de agua a presión, de preferencia a temperaturas cercanas a 60°C. No debe olvidarse que la espuma crea espacios que limitan la eficiencia de la emulsificación de grasas y, por ende, el lavado homogéneo, por lo que se sugiere usar detergentes no espumantes.
- *Desinfección de las áreas y equipo*, desde carretillas, palas, almacenes de alimento, comederos y utensilios diversos: los desinfectantes deben tener un tiempo mínimo de contacto. Se recomienda por lo menos una hora en caso de desinfectantes de acción rápida, pero aun en estos casos una exposición ideal comprendería de ocho a 12 horas. No obstante, el mayor efecto biocida ocurre en los primeros 60 segundos. Por lo general, se requieren de 250 a 300 ml/$m^2$ de superficie para cualquiera de los desinfectantes modernos; obvios, a la dilución recomendada por el fabricante.
- *Sanitización del agua de bebida*: uno de los principales medios de transmisión de enfermedades es el agua contaminada. No pueden utilizarse todos los desinfectantes en el agua; por ejemplo, los aldehídos son en extremo irritantes, y los fenoles, además, dejan un sabor muy desagradable en el líquido.
- *Fumigación o nebulización final*: una vez reintroducido todo el material en las instalaciones es conveniente aplicar una nebulización a conciencia con algún desinfectante.
- *Control de vectores*: es esencial el control de moscas y otros insectos, así como de ratones, ratas y aves silvestres que invadan las explotaciones.

**Protección permanente.** Debe procurarse mediante:

- Pediluvios y vados sanitarios: limpios, con cambios frecuentes y productos aún activos.
- Baños y ropa de granja: el baño del personal es un trámite obligado; se recomienda el uso de jabones suaves, con humectantes, para evitar que se evada este paso; el uso de ropa especial para trabajo evita la introducción de patógenos.
- Seguimiento de la calidad del agua y sanitización de la misma.

– Sanitización del aire: en la industria avícola puede realizarse con filtros o nebulizaciones con desinfectantes/antisépticos o germicidas eficaces pero no tóxicos ni irritantes, como los de origen natural y biodegradables.

En el **cuadro 6.1** se presentan algunas medidas necesarias para lograr una buena desinfección en casetas de pollos.

## ❑ Niveles de desinfección

*Alto*: pueden esterilizar objetos inanimados en un tiempo de 12 a 24 horas. Los requisitos para obtener una desinfección de alto nivel, que por lo general se aplica a objetos e instrumental que pueden transportarse a lugares sellados, son: descontaminación previa, lavado, enjuague con agua estéril, secado, almacenado y correcta utilización.

En este caso, los de productos que pueden usarse son el glutaraldehído alcalino al 2%, gluconato de clorhexidina, dióxido de cloro ($ClO_2$), ácido cloroso ($HClO_2$), combinaciones de peróxido de hidrógeno y ácido peracético y ácido peracético al 0.2%, a una temperatura de 50°C.

*Intermedio*: no necesariamente destruye un gran número de esporas bacterianas, pero posee propiedades viricidas y fungicidas casi completas que actúan en un tiempo de seis a 12 horas. Para llevar a cabo una desinfección de nivel intermedio pueden emplearse, entre otros productos: derivados

**Cuadro 6.1 Algunas medidas evidentes de higiene en casetas de pollo**

| Objetos | ¿Cómo? | ¿Cuándo? |
|---|---|---|
| **Caseta vacía** | | |
| Piso, jaulas, paredes, techos, equipo | Use desinfectante | Después de limpiar |
| Bombeo de tubería y enjuague de tinacos | Use desinfectante adecuado (limpieza antes de desinfectar)* | Antes de recibir las aves |
| Tanques de alimento | Desinfección * | Deje secar antes de relleno |
| Piso, jaulas y paredes | Insecticida | Después de desinfección |
| **Caseta ocupada** | | |
| Piso, paredes y equipo | Insecticida baja toxicidad ** | Semanalmente |
| Aire | Desinfectante en microgota * | Variable, según carga microbiana |
| Bebederos | Desinfectante en baja toxicidad | Una vez por semana |
| **Higiene general** | | |
| Camiones y equipo | Desinfectante | Después de cada movilización y cuando se haya enlodado |
| Tapetes sanitarios | Desinfectante | Lo más frecuente posible |
| Oficinas, equipo y botas | Desinfectante | Diario después de la jornada |

* Generalmente cítricos o filiferina/aleína. ** Generalmente piretrinas.

fenólicos, alcoholes (etílico, isopropílico), yodopovidona, combinaciones de alcohol isopropílico con compuestos de amonio cuaternario, hipoclorito de sodio, cítricos y aleína/filiferina y virkon.

*Bajo*: en un periodo práctico de contacto no puede destruir esporas bacterianas, bacilos de tuberculosis o virus pequeños sin lípidos en su constitución. Productos que pueden emplearse para practicar esta desinfección de bajo nivel son, entre otros, los compuestos cuaternarios de amonio.

### *Características de un buen desinfectante*

- Es soluble en agua.
- Presenta alta efectividad a temperatura ambiente.
- Es estable.
- No es corrosivo.
- Posee la eficacia del biocida para inactivar a los microorganismos o a los componentes subcelulares; eficacia demostrada por pruebas independientes y en diferentes medios (superficies, agua de desecho o aire).
- No debe reaccionar con materia orgánica ni inactivarse en presencia de ésta.
- Tiene un espectro lo más amplio posible.
- Muestra una eficacia comprobada en condiciones de campo, en la explotación en particular.
- Su uso es seguro para los operarios, animales, equipo, consumidor y el ambiente.
- Representa bajo o nulo peligro asociado con el uso del biocida y proceso de tratamiento de los sitios a desinfectar y el agua residual.
- Evita la formación de subproductos tóxicos y se cuenta con un antídoto específico.
- Es de fácil manejo y aplicación.
- Tiene una propiedad desodorante.
- En términos de prevención y mejora en la producción, el costo debe ser bajo. Es un error considerar sólo el precio directo pues, en apariencia, las soluciones concentradas son más costosas, pero al verificar la dilución de aplicación recomendada, además de la protección lograda y el bajo impacto ambiental, el precio por litro de desinfectante preparado puede resultar mucho menor.

La eficacia de los diferentes desinfectantes se evalúa al comparar los datos de la concentración del desinfectante/tiempo de exposición (c-t) para la inactivación de los microorganismos a un determinado nivel (p. ej.: 99.99% de eficacia).

Para que la comparación entre desinfectantes sea relevante, los datos deben generarse en condiciones experimentales idénticas, tomando en cuenta los siguientes factores:

- La misma suspensión de microorganismos en un medio determinado, como el agua.
- La misma carga de materia orgánica.
- Igual exposición al sol.

– Igual tasa de repoblación microbiana.
– Iguales condiciones ambientales: pH, temperatura, etcétera.

También pueden utilizarse los datos de concentración-tiempo (c-t), para comparar las resistencias de los diferentes microorganismos a un determinado desinfectante.

Una forma adecuada para evaluar los datos c-t consiste en comparar el tiempo requerido para inactivar al 99.99% (2-log) de microorganismos al exponerlos a una cierta concentración (p. ej: 1 ppm) de cada biocida. El concepto c-t se basa en una relación o constante, que puede servir de punto de comparación de la siguiente forma:

$k = cn \bullet t$,

donde:

c = concentración
n = coeficiente de dilución
t = tiempo de exposición requerido para obtener un nivel determinado de inactivación (p. ej., 99.99%)
k = constante empírica que varía con el desinfectante, microorganismo y grado de inactivación para una condición ambiental específica

En la **figura 6.2** se señala la relación lineal entre concentración y tiempo de dos desinfectantes, y se aprecia que a más tiempo y menor dilución se logra una mayor muerte microbiana.

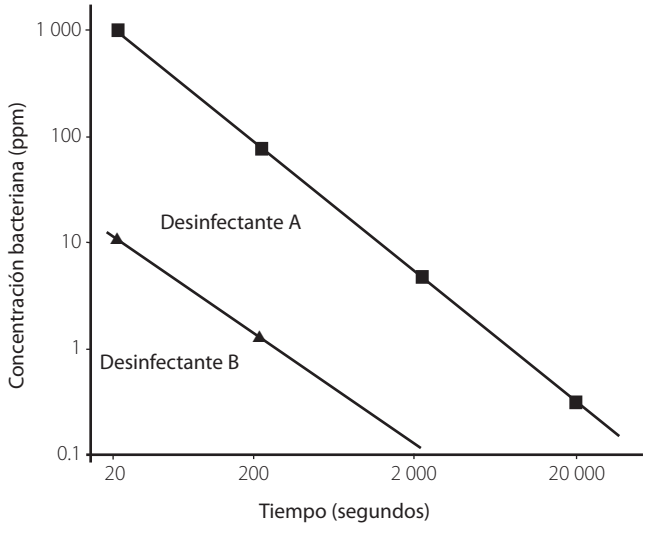



**Figura 6.2** Representación de la relación que existe entre dos desinfectantes. El desinfectante A es menos potente; requiere 1 000 ppm para una destrucción del 99.99% de los microorganismos en 20 segundos. El desinfectante B sólo requiere de 10 ppm para lograr el mismo efecto. Es de destacar que ambos desinfectantes son igualmente eficaces pues logran el 99.99% de la destrucción.

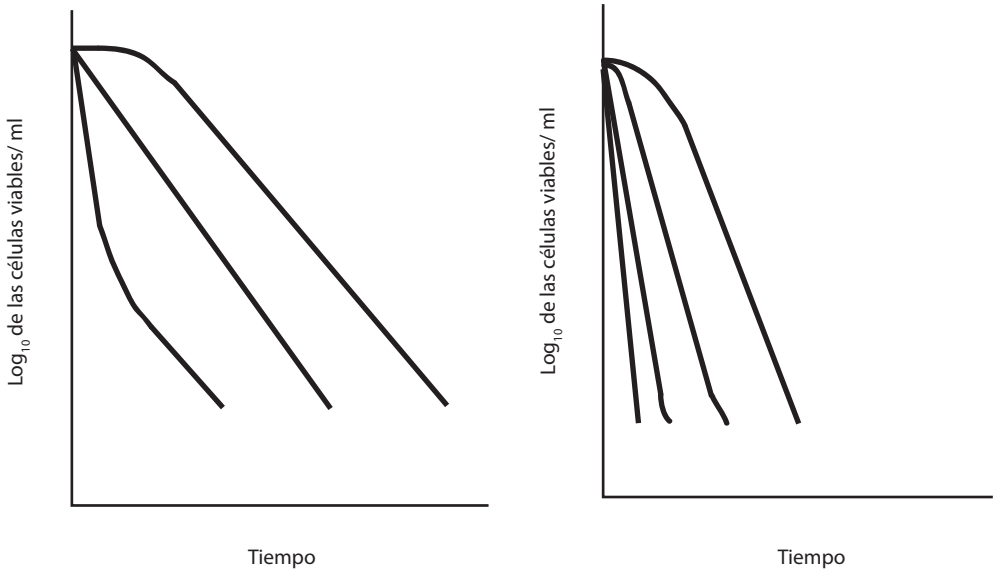



**Figura 6.3** Efecto biocida de tres compuestos y de un solo desinfectante téorico.

En la **figura 6.3** se presentan dos gráficas; en la primera se observa el efecto biocida de tres compuestos: uno de ellos (el de más arriba), requiere de un tiempo de contacto para iniciar su efecto, mientras que el de abajo actúa rápido, pero se inactiva con el tiempo. La línea media presenta una relación lineal clásica. En la segunda gráfica se muestra el efecto de un solo desinfectante teórico, aplicado en diferentes concentraciones, de más a menos, de izquierda a derecha.

El médico veterinario casi siempre es capaz de detectar el principal problema infectocontagioso de las granjas que atiende. Sus criterios se basan en reportes epidemiológicos locales, en las condiciones climáticas, incluyendo la humedad relativa y el historial de parvadas que ha manejado, de tal modo que cuando va a elegir un desinfectante —aunque muchos tienen un amplio espectro—, escoge el que presenta una determinada tendencia para solucionar el problema que enfrenta.

## ❑ Efecto de las condiciones ambientales sobre los desinfectantes

Los factores ambientales que modifican la velocidad y extensión de la actividad de los desinfectantes tienen que ver con: temperatura, pH, demanda química ejercida sobre el agente desinfectante y accesibilidad del biocida a los microorganismos blanco.

*Temperatura*: por lo general, la acción aumenta conforme sube este factor. De acuerdo con algunas reglas empíricas, la velocidad de la reacción química se incrementa en un rango de dos a tres por cada grado centígrado de elevación de la temperatura por arriba de los 20°C; sin embargo, esta norma no es del todo válida para agentes como el cloro y el ozono. El glutaraldehído, por ejemplo, es muy eficiente a temperaturas de congelación.

*pH*: es importante conocer el pH del medio durante la desinfección, en particular con algunos desinfectantes; por ejemplo, el yodo y los diferentes tipos de cloro tienden a actuar mejor en pH ácido. En tanto, el glutaraldehído requiere una alcalinidad específica para rendir una máxima eficacia, pues los medios ácidos abaten sus efectos biocidas.

*Demanda química del desinfectante*: se define como la diferencia entre la cantidad de desinfectante aplicado y la cantidad de desinfectante disponible después de un periodo de contacto específico con elementos del medio que lo recibe; por ejemplo, en presencia de 1 mol de nitrógeno es necesario aplicar casi 2.5 moles de cloro para obtener 1 mol de cloro libre.

*Accesibilidad química a los microorganismos clave*: quizá la mayoría de los microorganismos que se quiere inactivar por medio de la desinfección no se encuentren en suspensión libre; por ejemplo, los desperdicios infecciosos se hallan adheridos a otros detritus celulares, de ahí que para el desinfectante resulte difícil acceder a dichos microorganismos. En varias investigaciones con microorganismos asociados con partículas suspendidas se demostró que la actividad biocida se reduce de manera significativa cuando se compara con la actividad sobre microorganismos libres en suspensión. En particular, se observó que cuando organismos coliformes están asociados a grandes partículas, es más difícil que el cloro los inactive, que cuando están adsorbidos a pequeñas partículas de material de laboratorio como el vidrio.

## ❑ Concepto de efecto residual

Para que un desinfectante ejerza su efecto antimicrobiano, y el consiguiente deterioro del microorganismo, se requiere, es obvio, que exista contacto entre los componentes de este binomio. El contacto ocurre mediado por una interfase entre el microorganismo y el desinfectante. Esta interfase puede ser el aire, en el caso de gases como el óxido de etileno, pero bajo condiciones normales; como interfase, el aire es ineficiente para favorecer la destrucción microbiana para la mayoría de los desinfectantes líquidos. Para gases, es indispensable una presión parcial del gas suficiente para favorecer un contacto íntimo entre el microorganismo con el agente desinfectante gasificado, lo que sólo se logra en un contenedor hermético. Estas condiciones deben observarse cuando se use óxido de etileno o la mezcla generadora de gas de $KMNO_4$ con formaldehído.

Para la gran mayoría de los desinfectantes la interfase es un fluido, y cuando se aplica el agente sobre una superficie se aconseja que haya un rocío homogéneo que humedezca toda el área a desinfectar. Aunque parezca obvio, conviene resaltar que una zona que no haya sido humectada con el desinfectante no se considera desinfectada. Este pequeño detalle puede ocasionar errores importantes en la cuantificación de la eficacia de los desinfectantes en una granja si después de la aplicación se toman muestras de superficies no humedecidas con el desinfectante.

Una vez que el área está seca se termina el efecto antimicrobiano del agente desinfectante y, por ello, en muchas preparaciones se utilizan vehículos que no evaporen muy rápido y permitan que la interfase fluida siga mediando el contacto desinfectante-microorganismo para que perdure y mejore la eficacia; por ejemplo, el formaldehído muestra un mayor efecto en un vehículo ligeramente

oleoso, que cuando está en fase acuosa. Los derivados del cloro, como el hipoclorito de sodio, ejercen un efecto residual en torno al sitio donde se desecó, por desprendimiento de gases tóxicos de cloro durante dos horas, lo que en realidad no es significativo en términos de desinfección de locales, utensilios, etc. Por supuesto, se puede hablar de efecto residual en tapetes sanitarios, pero ahí se tendría que considerar la demanda química del desinfectante y su biodegradación. Las implicaciones que tienen estas consideraciones son evidentes.

Como tal, no existe un efecto residual de los desinfectantes, a menos que se garantice que hay una interfase mediadora durante todo el tiempo que se pretenda mantener dicho efecto residual, por ejemplo: en los tapetes o vados sanitarios. Sin embargo son muchos los desinfectantes que, al comercializarse, ponderan su efecto "residual".

Una vez eliminada la carga bacteriana por la acción de un desinfectante en una instalación o una superficie y cuando ya ha secado el desinfectante, la densidad de dicha carga dependerá de factores externos, como el movimiento de aire no estéril y el ingreso de animales con sus propias cargas microbianas, etc. Por lo que, una vez lograda una buena desinfección, el mantenimiento de condiciones de baja carga microbiana dependerá de las medidas de bioseguridad y/o la aplicación repetida del desinfectante. En este último caso, si se tienen animales adentro o cerca de la instalación, deberán usarse desinfectantes que no sean tóxicos al ser humano ni a las aves. Este punto es uno más de los que necesitan investigarse a fin de definir formas de aplicación de desinfectantes que no afecten el bienestar animal y que, al mismo tiempo, propicien una mejor productividad.

En la **figura 6.4** se aprecia la ausencia de efecto residual en superficies de laboratorio tratadas con varios desinfectantes y recontaminadas una vez que éstos se secaron.

En realidad, en muchos casos, la tasa de repoblación microbiana dependerá del impacto inicial de la desinfección; se espera que éste destruya el 99.99% de los microorganismos presentes para, así, retardar la repoblación, siempre y cuando no haya recontaminación. Lo anterior se puede apreciar en la **figura 6.5**, donde se muestra el crecimiento de dos poblaciones bacterianas, una afectada en un 90% y la otra en un 99.99%.

## ❑ Utilización de los desinfectantes

La mayoría de los desinfectantes pueden tener un buen nivel de eficacia, pero son pocos los que combinan ésta con seguridad; se utilizan en las siguientes circunstancias:

- Para bloquear en distintas formas la diseminación de una enfermedad, ya sea:
  - Horizontal (aerosoles, instalaciones, casetas, salas de necropsia, de cuarentena).
  - De los animales al hombre, a través de canales, rastros, transporte de productos cárnicos, manos de operarios, contenedores, instrumental, etcétera.
  - Del hombre a los animales, en las incubadoras, transportes, cordones y barreras sanitarias, entre otras.
- Aplicación rutinaria para abatir la carga microbiana en instalaciones cerradas o semiabiertas.

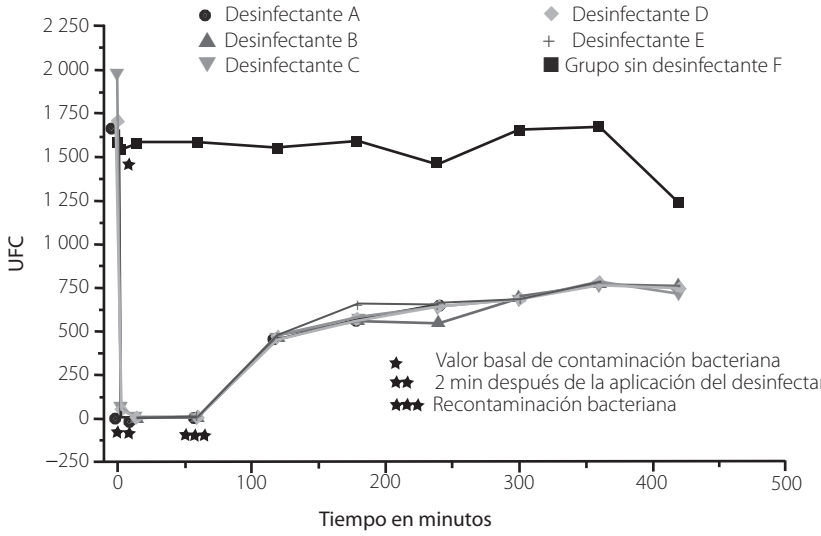



**Figura 6.4** Efecto biocida de cinco desinfectantes y efectos del grupo testigo no tratado (médido en UFC = unidades formadoras de colonia) sobre una superficie contaminada. Tras la reexposición a contaminantes se observa la ausencia de efecto residual, independientemente de su eficacia inicial (A = desinfectante a base de cítricos; B = desinfectante T4 [véase texto]; C = fenoles sintéticos; D = hipoclorito de sodio; E = glutaraldehído; **F** = control sin desinfectante).

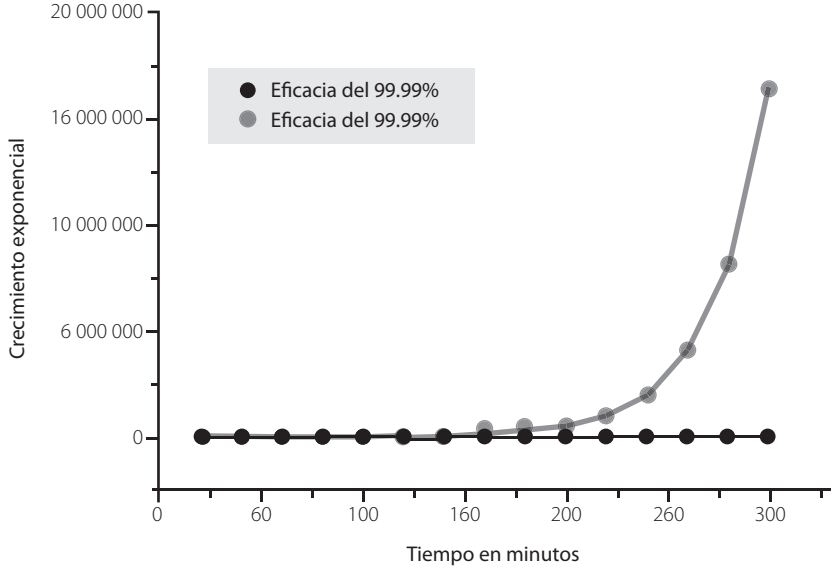



**Figura 6.5** Representación bacteriana en relación con la eficacia de dos desinfectantes con eficiencia aparentemente muy similar.

- En la instalación de barreras sanitarias, como tapetes sanitarios, arcos sanitarios, baños para personal.
- Para higienizar o potabilizar los sistemas de aporte de agua y el agua misma.
- Para realizar la desinfección de vehículos, ya sea en el interior o afuera de las instalaciones de una explotación.

En los procedimientos de desinfección no deberá escatimarse ningún esfuerzo para garantizar la seguridad de los operarios durante su aplicación, por lo que se recomienda que usen uniformes especiales, lentes protectores y máscaras para evitar el contacto crónico de los desinfectantes con las mucosas o el árbol respiratorio. Se sabe que los desinfectantes halogenados pueden inducir ciertas formas de toxicidad cutánea y aun sistémica; en el caso de los aldehídos (glutaraldehído y formaldehído), a pesar de ser desinfectantes muy utilizados en la actualidad, representan un peligro para la salud del personal que está en contacto con ellos. Su potencial carcinogénico y/o irritante llevó a que muchos países restringieran su uso.

Existe en la actualidad la necesidad de descubrir desinfectantes con una máxima capacidad germicida, pero sin efectos dañinos para la salud del hombre; en este sentido se deben preferir aquellos desinfectantes biodegradables o de bajo impacto en el ambiente y el ser humano, como los derivados de los cítricos —por ejemplo, el extracto de semilla de toronja—, cuaternarios de amonio de séptima generación, extractos de filiferinas-aleína y cítricos, y el virkon. De modo paralelo, existe hoy en día una conciencia ecológica más activa, que ha incidido para que muchos de los desinfectantes del pasado ya no se usen en el siglo XXI. El médico veterinario debe desterrar la idea de que el poder destructivo de un desinfectante es mayor mientras más corrosivo sea para las instalaciones, tenga un olor más irritante, y mientras más tiña o manche. En realidad hay desinfectantes que "aunque no pinten ni irriten, sí desinfectan".

## ❑ Causas de fallas en la desinfección

Si después de llevar a cabo un adecuado proceso de lavado y retiro de materia orgánica y de poner en práctica las medidas de bioseguridad pertinentes, el programa de desinfección no dio los resultados esperados, deben revisarse los siguientes puntos que, en ensayos epidemiológicos y de bioseguridad, se han detectado como las causas más comunes que generan fallas:

1. *Mala selección del desinfectante con respecto al problema concreto que se quiere combatir*

Por ejemplo, el uso de cuaternarios de amonio en instalaciones que primero se lavan con detergentes; empleo de glutaraldehídos en superficies ácidas; uso de fenoles para desinfección de instalaciones de agua, etc. En este punto, debe considerarse el tipo de superficie que se desea desinfectar, el nivel de contaminación orgánica, la frecuencia de otras aplicaciones, temperatura de aplicación, calidad del agua, tiempo de contacto y espectro requerido de actividad germicida. Muchas casetas están construidas con material absorbente-rugoso; en estos casos, la presión de aplicación del desinfectante y su capacidad de penetración a grietas y poros resultan esenciales para el éxito del procedimiento. Por tal razón conviene, además de un lavado, la incorporación de agentes tensoactivos al desinfectante.

Es un verdadero reto y quizá una utopía querer contar con un desinfectante que tenga un espectro absoluto, es decir, que incluya al virus con cápside o sin ella, así como a bacterias tan diferentes como *Salmonella* sp, *Escherichia coli*, *Bacillus* sp, *Nocardia* sp, micobacterias, pseudomonas y también hongos y aun protozoarios y sus fases quísticas.

En algunos países existen organismos gubernamentales encargados de identificar y aprobar el uso de diversos desinfectantes, por ejemplo el *Center for Veterinary Medicine* (CVM) de la FDA en Estados Unidos de América, o el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentos (MAFF, por sus siglas en inglés) en el Reino Unido. En México, la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación, a través del Departamento de Control de Bebidas y Medicamentos, aprueba, restringe o desaprueba el registro de desinfectantes, pero no realiza comparaciones ni dicta normas para la desinfección. Éste es un privilegio y obligación del médico veterinario, quien debe realizar pruebas de eficacia diseñadas de acuerdo con las necesidades de la explotación que atiende. A menudo resulta inadecuado extrapolar los datos de eficacia de una granja a la otra, o bien exigir eficacia esporicida a un desinfectante cuando en realidad el problema que enfrenta lo está causando una especie de salmonela. En esta área, aún queda por proponer o precisar muchas definiciones sobre eficacia.

2. *Dilución incorrecta del desinfectante (por error o por supuesto ahorro)*

Poco tiempo de contacto entre el desinfectante y la superficie a desinfectar, así como el uso de telas, jergas o hules para retirar el producto es un error común en el proceso de desinfección. El tiempo de contacto requerido por varios desinfectantes para afectar de manera eficaz a la población bacteriana de una superficie, varía mucho entre un producto y otro. Los agentes oxidantes como el permanganato de potasio y el agua oxigenada son muy rápidos, pero los aldehídos requieren hasta una hora para actuar y lograr el efecto deseado.

En la gran mayoría de los casos, la actividad de los desinfectantes se da mientras la superficie se encuentre húmeda y, por supuesto, el tiempo de contacto dependerá del microorganismo que se pretenda destruir. Por ejemplo, para bacterias como *E. coli*, *Salmonella* sp, etc., se requieren sólo unos segundos (de 20 a 60); para micobacterias se necesitan horas, lo mismo que para virus desnudos como los enterovirus y adenovirus, que requieren por lo menos dos horas de contacto con glutaraldehído para su destrucción.

3. *Efecto de la materia orgánica en la eficacia del desinfectante*

El cloro y sus derivados son en especial susceptibles a inactivación por materia orgánica. No existe desinfectante al que no le afecte la presencia de materia orgánica, aunque la intensidad del antagonismo varía mucho; por ejemplo, el fenol y los clorados son inactivados en forma rápida por la materia orgánica; en esta reacción les siguen los cuaternarios de amonio, los yodóforos y el formaldehído. El glutaraldehído y los fenoles sintéticos son menos afectados y los cítricos y las filiferinas/aleínas pueden considerarse como intermedios, en una clasificación donde no hay agentes 100% activos en presencia de materia orgánica. En cualquier caso, siempre debe aplicarse la regla de oro: "lavar antes de aplicar un desinfectante".

4. *Utilización de aguas duras*

La capacidad biocida de los desinfectantes se ve afectada en forma directamente proporcional al grado de dureza de las aguas. Por ejemplo, los fenoles sintéticos son menos afectados por la dureza del agua que los yodóforos o los cuaternarios de amonio, mientas que la filiferina/aleína y los cítricos retienen una buena proporción de su actividad en aguas más o menos duras.

5. *Manejo deficiente de excretas*, escurrideros y lagunas de fermentación muy próximos a los animales, como fuente de repoblación bacteriana.

6. Cuando sea necesario evaluar un procedimiento de desinfección, no deben pasarse por alto los factores que inciden en la repoblación del sitio desinfectado, como la falta de tapas en tanques de agua, calidad del aire, del agua de bebida, alimento, contactos con el personal y vehículos; fómites, insectos, roedores y aves silvestres, entre otros animales.

## ❑ Conceptos básicos de manejo y bioseguridad

Puede pensarse en fallas en los sistemas de bioseguridad cuando se detectan signos evidentes que indican que una enfermedad ha invadido una granja, como un aumento en la mortalidad de los animales, caída en la producción de huevo, inflamación en ojos, cresta, cabeza o en las patas; diarrea, cambios de coloración en mucosas y apéndices, tos, estornudos, descarga nasal abundante, sanguinolenta o verdosa; pérdida del apetito, falta de coordinación, falta de vigor, cojeras, depresión en general o, simplemente, un aumento en el gasto en medicamentos por cada kilogramo de carne producido.

El uso constante de desinfectantes, además de una reglamentación sobre el movimiento del personal y la atención a los detalles, junto con un plan de higiene, pueden resultar medidas útiles para evitar el surgimiento de enfermedades en la explotación. Recordemos que muchas bacterias tienen una supervivencia mayor a la que se sospecha. Por ejemplo, *Salmonella* sp puede sobrevivir 140 días en sitios y en ropa seca, *E. coli* hasta cuatro semanas, y las bacterias que esporulan hasta una década.

## ❑ Control de enfermedades

La desinfección se realiza con el fin de eliminar o dejar inerte al mayor número de microorganismos patógenos, para evitar así infecciones clínicas o subclínicas. Se considera que una desinfección eficaz debe matar al 99.99% de las bacterias existentes en el medio; con este procedimiento se desea abatir los problemas infectocontagiosos, aunque esto es de hecho imposible, en particular por fenómenos de reinfección. Cuando el uso de desinfectantes no se nota, se puede crear el fenómeno denominado “cansancio” del área a desinfectar; en tal caso, los microorganismos patógenos residuales, agresivos y resistentes a los germicidas se perpetúan, lo que provoca la proliferación de cepas en alto grado resistentes. Las consecuencias de lo anterior son a menudo graves, ya que repercuten en fuertes pérdidas económicas para los productores al haber alta mortalidad en la explotación o al aumentar los costos de medicación por unidades de carne o huevo producidas.

Para la desinfección constante de áreas críticas en la granja es necesario realizar procedimientos múltiples de lavado, desinfección química, a menudo con radiaciones ultravioleta, que eviten que aparezca este fenómeno del "cansancio". Esto significa mucho trabajo, pero el costo-beneficio siempre se inclina a favor de la limpieza rutinaria.

En ocasiones, el control de enfermedades se lleva a cabo de manera conjunta entre autoridades, a nivel nacional, y los productores, con su esfuerzo individual. La magnitud de las acciones a emprender depende de las características de la enfermedad, su impacto en la economía pecuaria y en la salud pública nacional e internacional; sin embargo, se pueden distinguir los siguientes criterios básicos:

- Control del movimiento de poblaciones animales.
- Evaluación de la seropositividad en grupos de animales y, cuando ésta se detecte, incineración de los cuerpos, tras un proceso de desinfección.
- Desinfección de camas, cortinas, costales, equipo instrumental, vehículos de transporte y cualquier otra instalación.
- Vacunación de poblaciones consideradas en riesgo y, cuando se estime conveniente:
- Antibioticoterapia administrada como tratamiento o medida de prevención; inmunomodulación o manejo estratégico de las vacunaciones, uso de probióticos y cambios en el manejo de la parvada.

Ante el brote de una enfermedad, debe considerarse si está clasificada como exótica o endémica, si existen programas de erradicación y si tiene impacto en las relaciones comerciales con otros países, así como la susceptibilidad del agente etiológico, ya que se pueden desarrollar estados de portador sano o subclínico, con liberación repetida del agente causal, en la especie afectada y en la fauna silvestre asociada.

## ❑ Categorías de los agentes etiológicos, de acuerdo con su susceptibilidad a los desinfectantes en avicultura

*Muy susceptibles:* bacterias grampositivas y micoplasmas.

*Moderadamente susceptibles:* rickettsias, virus con cubierta lipídica, como el de la influenza aviar; clamidias, esporas de hongos y bacterias gramnegativas.

*Muy resistentes:* virus sin cubierta —como los enterovirus y adenovirus— y esporas bacterianas.

Para los desinfectantes, el reto no es fácil; por ejemplo, los enterovirus y adenovirus pueden resistir 80°C durante 30 minutos, mientras que el virus de la influenza resiste 72°C por 15 minutos cuando está dentro de materia orgánica. Los priones resisten temperaturas de 160°C durante 24 horas. En el **cuadro 6.2** se presenta un resumen sobre los sitios y mecanismo de acción de los desinfectantes contra diversos microorganismos.

En el **cuadro 6.3** se incluye un resumen sobre los espectros de acción de los principales desinfectantes, y en el **cuadro 6.4** otro sobre las aplicaciones y características de los desinfectantes más importantes.

**Cuadro 6.2 Sitios de acción de los principales desinfectantes que se encuentran disponibles para uso en medicina veterinaria sobre los microorganismos**

| | Sitios de acción | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Grupo** | **Pared** | **Membrana** | **Proteínas estructurales** | **ADN/ARN** | **Enzimas con grupo – SH** | **Aminoácidos** |
| Ácido inorgánico | | • | • | | • | |
| Alcoholes | | • | • | | • | |
| Álcalis | | • | • | | • | |
| Aldehídos | | • | • | • | • | • |
| Biguanidinas | | • | | | | |
| Colorantes acridínicos | | | | • | | |
| Halógenos | | | | | • | • |
| Metales pesados | | | • | | • | |
| Compuestos fenólicos | • | | • | | | |
| Cuaternarios de amonio | | | • | | | |
| Filiferinas/aleína | • | • | • | | • | |
| Cítricos | • | • | | | • | |

**Cuadro 6.3 Se presenta un resumen de los espectros de acción de los principales desinfectantes**

| Antiséptico o desinfectante | Mecanismos de acción |
|---|---|
| Glutaraldehído | Entrecruzamiento de proteínas |
| EDTA, otros permeabilizantes | Bacterias gramnegativas: remoción de $Mg^{2+}$, liberación de algunas LPS |
| Cuaternarios de amonio | Daño generalizado en la membrana, comprometiendo la bicapa fosfolipídica |
| Clorhexidina | En baja concentración afecta la integridad de la membrana, en altas concentraciones causa congelamiento del citoplasma |
| Diaminas | Inducción de fuga de aminoácidos |
| PHMB, alexidina | Provoca separación de los lípidos de las membranas bacterianas |
| Fenoles | Salida; algunos causan desunión |
| Fomaldehído | Entrecruzamiento de proteínas, RNA y DNA |
| Glutaraldehído | Entrecruzamiento de proteínas en la cubierta celular y otras partes de la célula |
| Acridinas | Intercala una molécula de acridina entre dos capas de pares de bases en la DNA |
| Compuestos de plata | Enzimas del límite de membrana (interacción con grupos tiol) |
| Halógenos | Inhibe la síntesis de DNA |
| Peróxido de hidrógeno, iones de plata | Fractura del DNA |
| Halógenos | Oxidación de los grupos tiol a disulfidos, sulfóxidos o disulfóxidos |
| Peróxidos | Peróxido de hidrógeno: formación de radicales libres hidroxilos, los cuales oxidan el grupo tiol en enzimas y proteínas, PAA: interrupción de los grupos tiol en proteínas y enzimas |

**Cuadro 6.4 Resumen de las aplicaciones de los principales desinfectantes usados en avicultura**

| Ingrediente activo | Tiempo de exposición | Aplicaciones | Ventajas | Desventajas |
|---|---|---|---|---|
| Aldehídos: Formaldehído, Glutaraldehído, Glioxal | Horas | Formaldehído: desinfección de habitaciones, equipo y superficies. Glutaraldehído tiene efecto viricida | Estable, persistente, biodegradables, compatible con los materiales. | Desarrollo de resistencia; en el caso de formaldehído se sospecha que es carcinogénico. Irrita las mucosas, inactivado por proteínas, tiene escasa penetración en superficies sólidas, riesgo de explosión/ inflamable. |
| Alcoholes: Etanol Propanol Isopropanol | Segundos a minutos; más de 30 minutos para virus | Desinfección de superficies pequeñas, desinfección de piel y manos | Estable, puede aplicarse a casi cualquier material, biodegradable, ligeramente inactivado por proteínas. | No tiene acción esporicida, riesgo de explosión/inflamable, no tiene efecto de liberación sostenida debido a su rápida evaporación. |
| Oxidantes: Peróxido de hidrógeno. Ácido paracético. Sulfato peroxomono de potasio | Segundos a minutos; 0.5-2 horas para virus | Desinfección de sólidos y líquidos | Biodegradable. | Inestable, a veces corrosivo, riesgo de explosión en el caso de concentraciones >15%, Uso en transporte y almacenaje. |
| Halógenos: Hipoclorito de sodio. Dióxido de cloro. Cloruro de sodio. Cloramina | 10-30 minutos | Desinfección de líquidos, aguas residuales | Potente, buena acción viricida y esporicida | Inestable, apenas biodegradable, Valor de límite de agua de desecho 1 mg/L, irrita las mucosas, corrosivo a los metales. |
| Yodóforos | 30 minutos | En huevo, desinfección criadoras, plantas de alimento | Acción rápida, confiable, actúa mejor en pH ácido. | Puede inactivarse en el ambiente y animales. Pobre efecto en presencia de materia orgánica. |
| Fenoles halogenados: m-cresol p-cloro-m-cresol p-cloro-m-xilenol | 10-30 minutos | Útil para baños de inmersión | Estable, persistente. Puede aplicarse a casi cualquier material. | Apenas biodegradable, dañino para la salud, corrosivo. |
| Cuaternarios de amonio (cloruro de benzalconio) | 10-30 minutos | Desinfección de equipo | Puede aplicarse a casi cualquier material, no tóxico, inodoro. | Poco biodegradable. |

En la mayoría de los casos, aunque los microorganismos sean susceptibles o poco susceptibles, existe una relación directa entre la densidad de la población de éstos y el tiempo de contacto que deben tener con un desinfectante para lograr un efecto antimicrobiano óptimo.

Siempre se podrá justificar la aplicación de medidas adicionales de limpieza y desinfección, incluso mucho más detalladas que las que en general se aceptan en explotaciones pecuarias. Para ello, baste considerar pérdidas por:

- Baja producción por enfermedades infectocontagiosas.
- El valor del dinero o el costo financiero cuando los animales no alcanzan un peso adecuado o no se llega a la meta de producción.
- La conversión alimenticia disminuida.
- La quimioterapia para combatir enfermedades y, a menudo, la metafilaxia, es decir, el tratamiento agresivo con antibacterianos aplicado en la misma explotación, o en la vecina, ante los primeros signos de una enfermedad infectocontagiosa susceptible de ser frenada.
- La predisposición a infecciones virales de aquellos animales infectados con bacterias o micoplasmas.

## ❑ Desinfección específica

Para demostrar la actividad antibacteriana, antimicoplásmica y antiprotozoaria de los desinfectantes, son suficientes los métodos convencionales de laboratorio, pero además se utilizan técnicas como grado de captación intracelular, pérdida de componentes celulares por destrucción de membrana, alteraciones de la homeostasis celular-bacteriana, acciones sobre la pared y membrana bacterianas, inhibición enzimática del transporte de electrones, de la fosforilación oxidativa, interacción con macromoléculas, efectos sobre la síntesis de macromoléculas y evaluación del daño celular con microscopia electrónica.

Con técnicas similares se pueden estudiar los hongos, pero para los protozoarios la investigación es menos abundante porque en ellos se deben observar, además, las diferentes etapas de su ciclo. En cada etapa se puede estudiar el índice de lesión de membrana, de viabilidad, ingreso del desinfectante al interior, etcétera.

En contraste, para determinar con certeza si un desinfectante tiene o no actividad viricida, se recurre a métodos que no siempre ofrecen la misma confianza. En vista de que el cultivo de virus requiere células, a menudo resulta difícil separar el efecto citopático del efecto viricida del desinfectante, y además constituye un reto demostrar que se ha inactivado hasta la última partícula viral, dado que el material genético es descrito como infectante *per se* en algunos estudios.

Una manera práctica de determinar el impacto viricida de los desinfectantes es desafiando animales susceptibles con cultivos previamente inactivados o no con un desinfectante, manteniendo los controles positivo y negativo. Aun así, esto no garantiza que en situaciones de campo se tenga la misma respuesta Por lo demás, este tipo de investigaciones es tardado en extremo, muy caro y los estudios que se realizan con embriones de pollo y otras técnicas similares concluyen en una idea que casi siempre deberá corroborarse en campo, con enormes costos y esfuerzos.

A continuación se enlistan algunas enfermedades virales, bacterianas y fúngicas, y los desinfectantes que hasta la fecha han probado ser razonablemente eficaces contra las mismas:

Enfermedad de Marek: formaldehído, cresol, ácido cresílico, hipoclorito de Na, clorhexidina, cloramina T, filiferinas/aleína.

Laringotraqueítis viral aviar: yodotrietilenglicol en aerosol, a razón de 160 a 300 mg de yodo/$m^3$; también se ha usado la filiferina/aleína en dosis de 1:500 o 1:1 000 50 ml/$m^3$.

Newcastle: para desinfección de cascarón de huevo se usan filiferinas/aleína (1:500); cuaternarios de amonio, de 1:500 a 1:1 000. Para instalaciones, con frecuencia se usa la filiferina/aleína, fenoles sintéticos al 1% o cloramina T.

Enterovirus y adenovirus: exposición prolongada de 20 minutos con hidróxido de sodio, fenoles sintéticos, hipoclorito de sodio, y aun más prolongada con glutaraldehído (30 min). NaOH al 2% + $KMnO_4$ al 5%; cetrimida; alcohol etílico 70% por 30 minutos.

Virus de la influenza aviar: filiferinas/aleína (1:250 o 1:500), glutaraldehído del 1 al 2%; fenoles sintéticos del 1 al 2%, hipoclorito de sodio y virkon.

Virus de la viruela aviar: filiferinas/aleína; formaldehído, metilbromuro, glutaraldehído, fenoles sintéticos, hipoclorito de sodio.

Esporas bacterianas: son en extremo resistentes, aun a temperaturas cercanas a los 100°C. Con hipoclorito de sodio alcohólico y estabilizado a un pH entre 7.6 y 8.1, y con glutaraldehído se consigue un efecto esporicida razonable. El ácido peracético al 10% para desechos orgánicos en medios ácidos y el $H_2O_2$ en heridas, tienen cierta eficacia esporicida. La mezcla de 0.25% de ácido peracético + un clorado que contenga 2 400 ppm de cloro activo, tiene un efecto esporicida considerable después de un contacto de 10 min.

*Salmonella* sp: en este caso destaca la actividad de las filiferinas/aleína, cítricos, hipoclorito de sodio, fenoles sintéticos y virkon.

Hongos: para combatirlos se distingue el uso de la filiferina/aleína (1:200-1:500) y el glutaraldehído al 1% en solución alcalina; se han probado con cierta eficacia la clorhexidina y los compuestos yodóforos. Los cuaternarios de amonio también son eficaces. Las esporas son en particular resistentes a los desinfectantes, y de presentarse una contaminación se recomienda el doble o triple de la concentración de los desinfectantes con respecto a lo señalado para su uso contra bacterias. En el **cuadro 6.5** se registra el posible mecanismo de resistencia a desinfectantes y antisépticos.

**Cuadro 6.5 Mecanismo intrínseco de resistencia a desinfectantes y antisépticos en bacterias**

| Tipo de resistencia | Ejemplo(s) | Mecanismo de resistencia |
|---|---|---|
| Bacterias gramnegativas | Cuaternarios de amonio, triclosán, diaminas | La membrana externa puede impedir el ingreso de antisépticos y desinfectantes; el glicocáliz también puede estar involucrado |
| Micobacterias | Clorhexidina, cuaternarios de amonio | La pared celular cerosa impide el ingreso adecuado del biocida |
| Esporas bacterianas | Clorhexidina, cuaternarios de amonio, fenólicos | La cubierta y la corteza de las esporas presenta una barrera a la entrada de antisépticos y desinfectantes |
| Bacterias grampositivas | Clorhexidina | El glicocáliz/mucohexapolisacárido puede asociarse a la reducción en la difusión del antiséptico |
| Inactivación (mediado por cromosomas) | Clorhexidina | La fractura de la molécula de clorhexidina puede ser la causa de resistencia |

## ❑ Principales agentes desinfectantes y esterilizantes

### *Calor*

La eficacia del calor como método de esterilización depende de la temperatura y el tiempo de exposición. Todos los microorganismos son susceptibles, en distinto grado, a la acción del calor, que provoca desnaturalización de proteínas, fusión y desorganización de las membranas y/o procesos oxidativos irreversibles en los microorganismos.

#### *Calor seco*

Produce desecación de la célula, efectos tóxicos por niveles elevados de electrólitos, procesos oxidativos y fusión de membranas. Lo anterior se debe a la transferencia de calor de los materiales a los microorganismos que están en contacto con éstos. El aire es mal conductor del calor y en materiales porosos el aire caliente penetra en forma más lenta que el vapor de agua. La acción destructiva del calor sobre proteínas y lípidos requiere mayor temperatura cuando el material está seco o la humedad es baja, ya que las proteínas se estabilizan mediante uniones por puentes de hidrógeno intramoleculares, que son más difíciles de romper por el calor seco (valor de la interfase). Las bacterias que no forman esporas mueren a 47°C en unas horas y si se sube a 60°C se mueren en una hora, y en cinco minutos a 70°C. La vidriería se esteriliza a una temperatura de entre 160 y 180°C durante un tiempo que va de una a dos horas.

*Ventajas del calor seco:* no es corrosivo para metales e instrumentos. Permite la esterilización de sustancias en polvo y no acuosas, así como de las viscosas no volátiles.

*Desventajas:* requiere un mayor tiempo de esterilización respecto al calor húmedo, dada la baja penetración del calor.

#### *Acción directa de la llama*

En algunas granjas se cuenta con equipo lanzallamas que permite aplicar fuego directo sobre paredes, instalaciones de metal y pisos; es costoso y se precisa gran habilidad para manejarlo con seguridad.

#### *Incineración*

Se utiliza para destruir material contaminado que se va a desechar. Toda explotación pecuaria debe contar con un incinerador que permita el desecho inmediato de todo aquel elemento altamente contaminante.

#### *Calor húmedo (autoclave)*

Se puede utilizar el calor húmedo a diferentes temperaturas a fin de lograr la esterilización mediante autoclave, un equipo que se requiere para mantener el material médico libre de gérmenes y tiene la

capacidad de intercambiar el aire en su cámara por vapor de agua. La mayoría de las bacterias muere en presencia de 55 a 65°C de calor con humedad en 10 minutos, pero esto no sucede con las bacterias que forman esporas o formas vegetativas. La esterilización se realiza por la acción del vapor de agua a una presión de 115 libras/cm$^2$ y a temperaturas de 121°C, condiciones que deben mantenerse entre 15 y 20 minutos. Una vez que los objetos están estériles se interrumpe la emisión de calor, se abre la válvula de escape poco a poco y se permite que entre el aire al interior del aparato. En autoclave se esterilizan materiales de goma, látex, plásticos, telas e hilos, vidrio, líquidos, etc. En la producción de vacunas se usa el calor húmedo a temperatura de 56°C para inactivar las paredes bacterianas.

## ❑ Radiaciones

Su acción depende del tipo de radiación, el tiempo de exposición y la dosis.

### *Ionizantes*

Producen iones y radicales libres que alteran las bases de los ácidos nucleicos, de las estructuras proteicas y lipídicas y otros componentes esenciales para la viabilidad de los microorganismos. Tienen gran penetrabilidad y se utilizan para esterilizar materiales termolábiles (termosensibles) —como jeringas de plástico desechables— o de precisión, como las sondas, etc. Por su bajo costo se emplean a escala industrial y no se utilizan para medios de cultivo o soluciones proteicas porque producen alteraciones de los componentes.

### *Ultravioleta*

Afecta las moléculas del ácido desoxirribonucleico (ADN) de los microorganismos porque forman dímeros de pirimidinas adyacentes que inducen a errores en la duplicación y, por tanto, hay pérdida de viabilidad de las células. Son muy poco penetrantes y se utilizan para superficies. La desventaja de este método es el alto costo de los equipos; sin embargo, algunas granjas lo manejan para desinfectar la entrada de las casetas y para los uniformes y utensilios de los empleados. Son muy recomendables en laboratorio de microbiología, incubadoras, almacenes de alimentos, etcétera.

## ❑ Agentes químicos

### *Yodo*

El yodo, sobre todo en su forma libre, es capaz de penetrar de manera rápida la pared celular de las bacterias. Actúa bien contra grampositivas y gramnegativas, hongos y algunos virus, y en una concentración de 1 600 ppm de yodo libre es eficaz contra esporas. Aunque todavía se ignora de manera precisa su mecanismo de acción, sí se conocen aspectos como los siguientes:

Los correspondientes derivados N-yodo se forman con funciones básicas N-H, que son parte de los aminoácidos (lisina, histidina, arginina), y con las bases de los nucleótidos (adenina, citosina y guanina). Como resultado de esta reacción se bloquean posiciones importantes en la formación de puentes de H, ocurriendo alteraciones letales por inactivación de proteínas y material genético. El doble enlace (C ═ C) de los ácidos grasos insaturados, al contacto con yodados, puede conducir a un cambio en las propiedades físicas de los lípidos e inmovilizar la membrana. Este último efecto es rápido e irreversible y genera cambios celulares fatales.

### *Preparados que contienen o liberan yodo*

En este grupo se incluye gran cantidad de preparados que contienen yodo elemental y potásico, yoduros en agua, alcohol etílico y glicerol, o en mezclas de estos solventes. A continuación se enlistan los principales preparados incluidos en la Farmacopea de Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés):

- Solución tópica de yodo: solución acuosa que contiene 2% de yodo y 2.4% de yoduro de Na.
- Solución reforzada de yodo (Lugol): solución acuosa con 5% de yodo y 10% de yoduro de K.
- Tintura de yodo: contiene 2% de yodo y 2.4% de yoduro de Na en etanol.
- Tintura de yodo: con 7% de yodo y 5% de yoduro de K en etanol al 95%.
- Por su elevado contenido de yodo libre molecular ([I2] = 170 ppm), la solución de Lugol es tenida como un poderoso desinfectante, con la desventaja de colorear o teñir de color marrón oscuro y, en algunos casos, irritar los tejidos.
- Además de los preparados con agentes que forman complejos de bajo peso molecular, como la tetraglicina hidroperyodada, o la inclusión del compuesto malfosil-ciclodextrina yodada, también se considera a los yodóforos como unos de los principales desinfectantes de este grupo.

### *Yodóforos*

Su nombre indica la combinación de yodo con un transportador de elevado peso molecular. En solución acuosa forman las mismas especies de yodo que las soluciones yodadas. Sin embargo, por su propiedad de formar complejos, los transportadores (polímeros) pueden reducir de modo parcial las concentraciones en equilibrio de los tipos de yodo y otorgan a las soluciones de yodóforos propiedades que los hacen superiores, en algunos aspectos, a las soluciones que sólo contienen yodo. Los yodóforos (complejos de yodo elemental o triyodo con un transportador) ejercen tres principales funciones:

- Aumentan la solubilidad del yodo.
- Proporcionan un reservorio de liberación sostenida del halógeno en forma libre.
- Reducen la concentración del yodo molecular libre, evitando su efecto corrosivo.

Los transportadores son polímeros neutros, como la polivinilpirrolidona, glicoles poliéter, alcoholes polivinílicos, ácido poliacrílico y polisacáridos. La solubilidad de yodopovidona fluctúa entre el 5 y 20% en propanol/agua.

### *Soluciones acuosas de los yodóforos*

La química de las soluciones acuosas de los yodóforos es más compleja que la de las soluciones de yodo. Los preparados a base de yodopovidona contienen del 1 al 10% de esta combinación, equivalente del 0.1 al 10% de yodo disponible. En general, las soluciones de yodóforos usadas para limpieza poseen uno o más agentes tensoactivos. No se deben aplicar sobre superficies que no se desea que cambien de color y, para mejorar su efecto, éstas deben estar libres de materia orgánica. Existen grandes diferencias en la actividad de las diferentes presentaciones y marcas comerciales de yodóforos, por lo que se recomienda realizar pruebas de eficacia para cada uso, y con cada proveedor.

*Toxicidad:* el yodo es en extremo tóxico administrado por vía oral; puede modificar la función tiroidea con dosis pequeñas y exposición crónica. Los desinfectantes y antisépticos a base de yodo pueden causar irritación en la piel y mucosas, lo que es menos común con yodóforos.

Si se tiene una herida o quemadura de extensión amplia, puede haber absorción en cantidades altas (de 20 a 21 µg/100 ml de yodo en plasma). Para personal con problemas tiroideos y/o mujeres embarazadas esto puede traer consecuencias e inducir hipertiroidismo. El yodo también puede ocasionar inflamación y sangrado de las membranas mucosas. Las concentraciones elevadas de soluciones con yodo son corrosivas para el tubo gastrointestinal (TGI). El contacto excesivo con mucosas o heridas genera toxicidad. Las primeras manifestaciones de los síntomas parecen neurológicas, con dolor de cabeza, mareo, delirio, alucinaciones e incluso convulsiones. En casos severos se puede presentar hipotensión, arritmias, cianosis, acidosis metabólica, choque y falla renal aguda, y daño hepático en casos aislados.

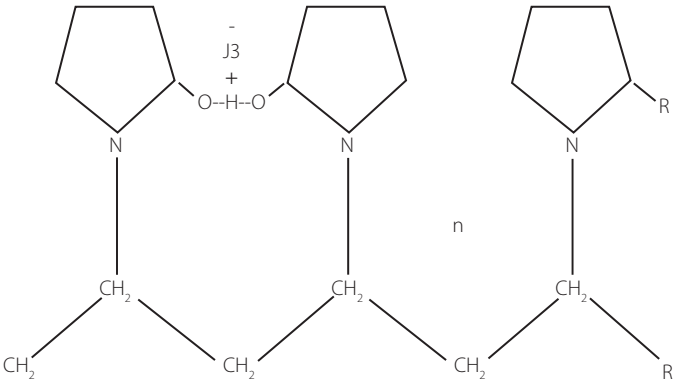
*Tratamiento:* lavar de manera vigorosa, con agua y jabón, las heridas o mucosas en contacto. Si hubo ingestión se puede requerir lavado gástrico y si hay participación sistémica se recomienda hidratación IV y aplicación de diuréticos osmóticos. En caso de presentarse convulsiones se debe aplicar diazepam IV (de 10 a 20 mg) durante el traslado del paciente al hospital. Puede ser necesario hacer un seguimiento de las funciones tiroideas.

En casos en que se pueda tomar algo, el antídoto contra la ingestión de yodo es el tiosulfato de Na, a dosis de 10 a 20 g/70 kg de peso y/o almidón en solución por vía oral, para disminuir la absorción.

### *Yodopovidona*

Se le conoce también como povidona, yoduro de povidona, yodopolivinilpirrolidona o isodine; puede usarse como antiséptico y desinfectante. Su actividad ataca bacterias (*Pseudomonas* sp y *Clostridium* sp), algunos virus, hongos, quistes y esporas, pero es inocua contra *Mycobacterium* sp.

Fórmula estructural de la yodopovidona




Se le usa sobre todo para limpieza de objetos lisos de superficies duras, desinfectar el instrumental de plástico, limpiar la piel sana y para antisepsia de heridas. Libera yodo en forma sostenida después de su aplicación. Contiene desde 0.5 hasta 1% de yodo activo. Se le prepara en solución acuosa ácida (pH = 1.5 a 6); es soluble en agua y muy soluble en alcohol (1:15). La yodopovidona viene lista para usarse a concentraciones al 5, 7.5 y 10%. El equivalente en yodo es cerca del 10% de la concentración de yodopovidona. Debe almacenarse en envases ámbar a temperatura no mayor a 25°C. Elimina el 85% de los microorganismos en la superficie donde se aplique, pues posee una alta capacidad de dispersión y de penetración. Se absorbe bien en piel intacta y lesionada, por lo que puede generar toxicidad sistémica cuando el uso es continuo y descuidado. Su actividad germicida se ve disminuida en presencia de materia orgánica.

*Efectos adversos*: su ingestión en el humano induce efectos cardiovasculares como hipertensión, taquicardia y colapso circulatorio. Esto mismo se puede generar en aves. La inhalación de vapores puede producir severa irritación, edema de glotis, bronquitis, estomatitis y faringitis. En el hombre, el contacto continuo genera otros signos menos comunes como dolor de cabeza, confusión, delirio y alucinaciones. En casos severos hay hepatotoxicidad, elevación de transaminasas y de bilirrubina e incluso insuficiencia renal. En casos de intoxicación aguda, tanto en aves como en el hombre, hay trastornos ácido-base con acidosis metabólica por toxicidad del yodo, neutropenia y hemólisis.

En intoxicaciones por exposición crónica se ha informado de hipotiroidismo, hipertiroidismo, tirotoxicosis e hipertermia. En aves se da un aumento en el metabolismo, con reducción de los parámetros productivos e incremento en la susceptibilidad al choque calórico.

Es importante recordar que la yodopovidona es tóxica por vía oral, y al administrarse en el agua de las aves puede generar concentraciones elevadas de yodo en huevo y carne, con algunas consecuencias para la salud pública. En el **cuadro 6.6** se presentan los principales preparados yodados.

**Cuadro 6.6 Principales aplicaciones del yodo como desinfectante**

| Usos | Concentración | Condiciones | T. exp/min | Resultado |
|---|---|---|---|---|
| **Agua de bebida** | 8 ppm | - | 10 | Mata gérmenes presentes en el agua |
| | 3-4 ppm | 25°C | 12 | Reduce bacterias $10^6$/ml a menos de 10/ml |
| | 3-4 ppm | 3°C | 22 | Reduce bacterias $10^6$/ml a menos de 10/ml |
| | 5-6 ppm | 20-25°C | 10 | Excelente para agua en emergencias |
| **Acción germicida** | 1:20 000 | Sin materia orgánica | 1 | Mata la mayoría de bacterias |
| | 1:20 000 | Sin materia orgánica | 15 | Elimina esporas |
| | 1:20 0000 | Sin materia orgánica | 15 | Mata forma vegetativa de bacterias |
| **Desinfección piel** | Tintura 1% | | 90 seg | Mata 90% de las bacterias |
| | Tintura 5% | | 60 seg | Mata 90% de las bacterias |
| | Tintura 7% | | 15 seg | Mata 90% de las bacterias |

## ❑ Cloro y compuestos clorados

Aunque el cloro es uno de los elementos más distribuidos en la Tierra, no se encuentra en forma libre; casi siempre está combinado con el Na, K, $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$. El cloro elemental es un gas pesado de color verde-amarillento, con un olor característico irritante y penetrante.

### *Mecanismo de desinfección del cloro*

Aunque se encuentre en pequeñas cantidades en solución acuosa, el cloro produce un rápido efecto bactericida, fungicida y viricida. Todavía no está del todo esclarecido el mecanismo de acción de este efecto. No obstante, parece ser que su eficacia desinfectante aumenta conforme disminuye el pH, lo que va en paralelo a la concentración del ácido hipocloroso no disociado. El cloro —se ha comprobado— se combina químicamente con el protoplasma bacteriano para formar cloraminas y otras reacciones de oxidación. Aun en cantidades pequeñas, el cloro altera la permeabilidad de la pared bacteriana, causando la salida de nucleoproteínas de la bacteria. Su efecto bactericida —también se ha confirmado— se debe a la inhibición de varios sistemas enzimáticos, como resultado de la acción oxidante sobre los grupos SH; esta reacción es irreversible.

El producto clorado que más se usa en desinfección es el hipoclorito de sodio (agua lavandina), activo sobre casi todas las bacterias, incluyendo esporas, y eficaz en un amplio rango de temperaturas. La actividad bactericida del hipoclorito de sodio se debe al ácido hipocloroso (HClO) y al $Cl_2$ que se forman cuando el hipoclorito es diluido en agua. La actividad germicida del ion hipocloroso es muy reducida dado que, por su carga, no puede penetrar con facilidad la célula bacteriana a través de la membrana citoplasmática. El ácido hipocloroso es neutro y penetra fácilmente en la célula, mientras que el $Cl_2$ ingresa como gas. La estabilidad del cloro libre disponible en solución depende de los siguientes factores:

– Concentración del cloro que aumenta obviamente la cantidad de cloro libre.

- Presencia y concentración de catalizadores (Ni, Cu y Co), que acelera su reactividad pH de la solución; es decir, a menos pH más cantidad de cloro libre.
- Temperatura de la solución; a mayor temperatura más cloro libre.
- Presencia de materia orgánica; a mayor cantidad de nitrógeno, menor cantidad de cloro libre.
- La dureza del agua, por componentes como el $Mg^{2+}$ y $Ca^{2+}$, no disminuye el efecto antibacteriano de la solución de hipoclorito. Por otro lado, se comprobó ya que la adición de pequeñas cantidades de yodo y bromo a las soluciones de cloro incrementa de manera significativa su actividad bactericida y viricida.

*Algunas de sus presentaciones son:*

- Cloramina T (Na, P-tolueno sulfocloramina).
- Cloroazodin.
- Halazone (ácido P-sulfon-dicloroaminobenzoico).
- Dióxido de cloro.
- Hipoclorito de Ca y Na: se pueden combinar con fosfato trisódico en solución del 1 al 15%. Los hipocloritos constituyen el grupo de desinfectantes más utilizados; son poderosos germicidas, ya que controlan un amplio espectro de microorganismos. Son deodorizantes, poco tóxicos a las concentraciones indicadas, y los residuos tóxicos tienen un impacto moderado en el ambiente; no manchan, pero sí decoloran. El hipoclorito de sodio se comercializa en soluciones concentradas (de 50 a 100 g/L de cloro activo), con un pH alcalino y en envases oscuros que favorecen su estabilidad. Es inactivo como desinfectante; entonces, deben utilizarse soluciones diluidas en agua corriente con un pH un poco ácido con el objeto de obtener ácido hipocloroso. Por lo general, se emplean soluciones con una concentración del 0.1 al 0.5% de cloro activo, las que son económicas y fáciles de manejar.

*Los desinfectantes clorados pueden usarse para:*

- Tratamiento y purificación de agua con hipoclorito de $Ca^{2+}$ (de 0.6 a 2.0 ppm de cloro libre).
- Producción de hielo y en plantas procesadoras de alimentos (pollos y pescados).
- Desinfección de equipos (de 50 a 100 ppm), con tiempo de contacto mínimo 10 s, pH = 10.
- Tratamiento de aguas residuales (de 2 000 a 6 000 ppm).
- Limpieza y desinfección de incubadoras (hipoclorito de Na y K).
- Antisepsia de heridas.
- Conservación de instrumental estéril.

*Desventajas de los desinfectantes clorados:*

- Tienen olor penetrante, alteran el sabor de los alimentos y del agua.

- Muchas personas, y a veces algunos animales, tienen reacciones alérgicas cuando alguno de estos desinfectantes entra en contacto con su piel, mucosas o vías respiratorias.
- Son incompatibles con detergentes iónicos; nunca deben mezclarse con ácidos o alcoholes; pueden desprenderse gases.
- Su uso está limitado debido a su gran efecto corrosivo.
- Son inactivos en presencia de materia orgánica.
- Son decolorantes.

### *Toxicidad de los desinfectantes clorados*

Son poco corrosivos para los ojos, pero causan quemaduras en las membranas mucosas. No obstante lo anterior, los envenenamientos graves son poco frecuentes. Son muy irritantes para piel y mucosas; pueden necrosar el tejido y retardar la coagulación. El contacto crónico con hipoclorito de Na induce dispepsia y se sabe de casos de asma. La cloramina T también genera toxicidad cuando se le usa a concentraciones excesivas como sanitizador de agua. Cuando se mezclan soluciones de hipocloritos con ácidos o soluciones de amonia, se produce cloro o gas cloramino, que es irritante y da lugar a toxicidad pulmonar. Aunque el contacto breve no tiene consecuencias mayores, altas concentraciones o contacto prolongado causan neumonitis tóxica intensa.

### *Tratamiento*

No se recomienda vaciado gástrico por vómito. Mientras se acude a un gastroenterólogo para lavado gástrico y/o endoscopia, pueden mitigarse las quemaduras con leche (15 ml/kg en niños, y hasta 240 ml en adultos) y geles de aluminio. Está contraindicado dar jugos cítricos o de otro tipo, así como ácidos (p. ej., vinagre) debido al riesgo o al incremento en la generación del gas de cloro.

Si el contacto fue en los ojos, éstos se deben lavar por periodos prolongados y acudir al oftalmólogo. A menudo se recomiendan esteroides tópicos y gotas oftálmicas de ácido hialurónico para evitar cicatrización y deformación de la córnea. Obvio, si hay contacto cutáneo, se recomienda lavado a conciencia con agua corriente.

Para la intoxicación vía aérea se debe evitar que el sujeto siga en contacto con los vapores de cloramino, y si es necesario aplicar puntas de oxígeno. Si se dan síntomas persistentes se debe tomar una radiografía del pecho y debe considerarse cuidado clínico. El cuidado intensivo sería necesario de presentarse inhalaciones severas.

### *Recomendaciones*

Los desinfectantes clorados deben usarse en espacios que puedan ventilarse, para evitar efectos irritantes en el árbol respiratorio. Debe dejarse actuar el hipoclorito al 5% en áreas contaminadas durante un mínimo de 10 a 20 minutos.

**Cuadro 6.7 Antisépticos y desinfectantes halogenados**

| Desinfectante | Usos | Recomendaciones |
|---|---|---|
| Yodo | No se usa como tal | Es cáustico e irritante |
| Yodo al 2%<br>Yoduro de sodio en alcohol | Desinfectante más eficaz para piel intacta | Dermatitis en individuos hipersensibles |
| Yodopovidona | Desinfectante de piel y de instrumentos | Se inactiva con materia orgánica |
| Yodo + agua | Desinfección donde se encuentren presentes estafilococos | – |
| Complejo yodo–etanol<br>Nonil-fenol-polioxi-etilenpileno (2.5% yodo disp.) 21.95 g + ácido fosfórico 100%, 12.48 g<br>Vehículo cbp 100 ml | Desinfectante yodado para limpieza y desinfección de locales y equipos de instalaciones pequeñas | – |
| Complejo yodo-alquilenoxipolioxietilenetanol + Ácido fosfórico 3 g. Vehículo cbp 100 ml | Potente desinfectante y detergente de amplio espectro. No tóxico. Actúa en presencia de materia orgánica, la elimina y penetra aun en grietas profundas | Usado en avicultura |
| Nonil-fenoxietilenetanol yodo (4%) 20 g + ácido fosfórico 1 g vehículo cbp 100 ml | Desinfección superficies, edificios, instalaciones e implementos avícolas | – |
| Cloro | Desinfección de agua potable, aguas negras. Brotes de salmonelosis y desinfección donde se encuentre *Staphylococcus aureus*. Desinfección de huevos | Utilizar derivados porque causa envenenamiento grave en concentración 1:100 000 o menos. Se inactiva en presencia de materia orgánica |
| Hipoclorito de sodio | Mismo uso que el anterior | Misma recomendación que el anterior. Tiene efecto según la calidad de la materia orgánica |
| 12% cloro activo | Irrigación de heridas | – |
| 38% cloro activo | Mismo empleo que el anterior | No irritante, menos eficaz. No se inactiva la materia orgánica |
| Como complejo orgánico derivado de monil-fenoxil-polioxietileno (titulable 796), 30 g + ácido fosfórico 10 g<br>Vehículo cbp 100 ml | Casetas y equipo en general. En superficies porosas o muy contaminadas | – |

En el **cuadro 6.7** se listan los principales desinfectantes halogenados, así como las instrucciones para su uso.

## ❑ Agentes tensoactivos

Actúan lesionando la membrana celular, ya que desordenan la disposición de las proteínas y de los fosfolípidos, por lo que se pierde la permeabilidad selectiva de la célula; además, interfieren con el metabolismo energético y el transporte activo. Pero quizá su efecto más importante se basa en la emulsificación de grasa superficial y formación de gotas con los gérmenes incluidos, que son eliminados durante el enjuague. Aun cuando estén en altas concentraciones no son esporicidas. Sus mayores ventajas consisten en que son inodoros, económicos y estables, además de no teñir y no ser tóxicos ni corrosivos para los metales. En estos agentes se pueden distinguir tres categorías:

*Aniónicos*: jabones y ácidos grasos.
*Catiónicos*: sales cuaternarias de amonio.
*Anfóteros*: según el pH, actúan como catiónicos o aniónicos.

### *Ácidos aniónicos*

Se obtienen a través de la saponificación de las grasas, valiéndose de una base fuerte. Desde hace tiempo se sabe que los surfactantes aniónicos —entre los que se encuentran los jabones y los ácidos grasos— tienen buena actividad antibacteriana bajo ciertas condiciones, y que son en particular eficaces contra bacterias grampositivas y un poco menos contra gramnegativas. Además, son más eficaces en condiciones ácidas del medio (con un pH de 2 a 3). En solución acuosa el jabón se disocia para formar iones de sodio más iones de ácidos grasos. Si el agua contiene gran cantidad de sales cálcicas, el ion calcio libre reaccionará con dos iones de ácido graso para formar un precipitado o una nata en la superficie del agua. Los cationes de los detergentes catiónicos o inversos pueden neutralizar a los aniones de los jabones comunes, al unirse químicamente.

Los alquil-aril-sulfonatos son los surfactantes aniónicos que han ofrecido mejores resultados; sin embargo, el ácido fosfórico grado alimenticio fue seleccionado como el más adecuado para emplearse en la industria procesadora de alimentos para la desinfección de equipo y utensilios, por su bajo precio, toxicidad moderada y pocos efectos corrosivos.

### *Mecanismo de acción*

Su principal efecto se da por la emulsificación de las grasas; por tanto, deben hacer espuma, aunque de manera moderada para que no se pierda la capacidad de penetración. Al enjuagarse a fondo se eliminan gérmenes y grasa por efecto mecánico. Con base en algunas pruebas realizadas se sabe que la combinación de surfactantes ácidos y aniónicos produce un efecto sinérgico, con un tiempo de destrucción bacteriana y micótica a los 30 segundos.

El rápido efecto microbicida se puede atribuir a la desorganización de la membrana celular, inhibición en la actividad de enzimas clave; interrupción del transporte celular, y desnaturalización de proteínas celulares.

De todas las actividades que desarrollan los surfactantes aniónicos, la interacción con la membrana celular parece ser la razón fundamental de su actividad microbicida. Un punto de actividad estándar se basa en que el surfactante aniónico debe estar a una concentración aproximada de 0.02% y tener la capacidad de reducir la viabilidad de $10^8$ células bacterianas en 30 segundos.

Con estas características, los principales surfactantes aniónicos y el porcentaje de su actividad son:

- ácido sulfónico dodecilbenceno: de 96 a 98%.
- ácido sulfónico naftaleno: de 90 a 98%.
- ácido sulfónico dodecilbenceno sal amoniada: de 50 a 60%.

La mayoría de los preparados a base de estos compuestos se formulan con la mezcla de bajos niveles del surfactante aniónico, con ácidos orgánicos e inorgánicos, un solubilizante y pequeñas cantidades de un surfactante no iónico.

## ❑ Cuaternarios de amonio

En 1935, Domagk descubrió la actividad antibacteriana de las sales de cuaternario de amonio de cadena larga, y que la mejoría registrada en esta actividad dependía de que el residuo alifático largo estuviera ligado al átomo del cuaternario de nitrógeno. Después de identificar las propiedades biocidas de los agentes surfactantes catiónicos se desarrollaron varias generaciones de cuaternarios de amonio de estructura variable y de gran importancia comercial. Su toxicidad es muy baja; sin embargo, no ofrecen plena confiabilidad para esterilizar instrumental quirúrgico, aunque sí mantienen libres de microbios los previamente esterilizados por lo que, en general, son más usados como antisépticos. Muchos se aplican en solución alcohólica sobre la piel, a manera de tinturas, y preparados de reciente diseño en solución acuosa son útiles como germicidas en tapetes sanitarios, superficies más o menos limpias y utensilios.

El estándar de los cuaternarios de amonio —considerados de primera generación— es el cloruro de benzalconio (cloruro de zefirán) y el principal factor que determina su eficacia como biocida es el balance de sus componentes hidrofílicos/lipofílicos.

La sustitución del $H^+$ en el anillo aromático con un grupo clorometilo y etilo, bajo ciertas condiciones, resultó en los grupos cuaternarios de segunda generación, siendo el cloruro de alquil-dimetil-etil-bencil-amonio el producto comercial de mayor relevancia.

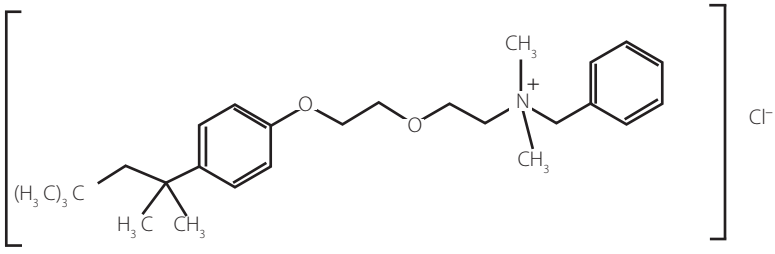
Los cuaternarios de amonio de tercera generación se desarrollaron desde 1955 y son, hoy en día, los productos más importantes. Constituyen una mezcla de iguales proporciones de alquil-dimetil-bencil amonio y de cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio; esta combinación sinérgica de cuaternarios de amonio con una distribución específica, aumenta la actividad biocida, al tiempo que reduce la toxicidad oral aguda ($DL_{50}$ de 0.3 a 0.750 g/kg).

En la página 281 se presentan las estructuras de algunos cuaternarios de amonio de las generaciones mencionadas.

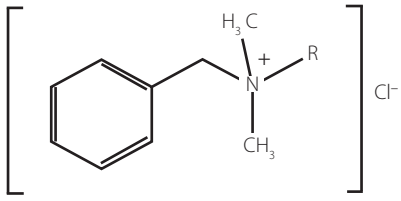
La compatibilidad de los cuaternarios de amonio con detergentes no-iónicos resulta en una formulación muy activa que ayuda a contrarrestar la influencia negativa de otros factores, como la presencia de agua dura, residuos aniónicos de jabón y suelos con residuos proteicos.

En 1965 se aplicó otro desarrollo tecnológico: la aminación catalítica de los alcoholes de cadena larga, lo que hizo posible la producción de dealquilmetilaminas, mismas que se pueden cuaternizar con cloruro de metilo para, así, dar lugar a los cuaternarios de amonio de cadena doble; es decir, los detergentes catiónicos considerados de cuarta generación. Poseen gran eficacia y tolerancia, como han demostrado, entre otros, el bromuro de dioctil-dimetil-amonio y el bromuro de diodecil-dimetil-amonio, de rápida introducción en la industria alimentaria.

Fórmulas estructurales de algunos cuaternarios de amonio:




Cloruro de bencetonio




Cloruro de benzalconio

Entre sus características destacan su excelente actividad, cierta tolerancia a los surfactantes aniónicos, a la carga proteica y al agua dura, además de tener baja capacidad para formar espuma.

En tiempos recientes se distribuyeron en el mercado ciertos alcoholes alifáticos y se aplicó el concepto de combinación sinérgica de los cuaternarios dobles; por ejemplo: cloruro de dialquildimetil amonio + cloruro de benzalconio, en una proporción 40/60. Esta nueva mezcla dio origen a los cuaternarios de quinta generación que, con el tiempo, además de económicos, probaron ser activos en las condiciones más hostiles.

Por otro lado, ya se informa de la aparición de una nueva clase de biocidas: los cuaternarios poliméricos, que son menos tóxicos que el cloruro de benzalconio estándar; estos compuestos, también considerados como polielectrólitos, representan la sexta generación de cuaternarios de amonio, y son más suaves y seguros. Otra combinación más reciente —a la que se podría tener como la séptima generación—, la constituye la de bis cuaternarios y los cuaternarios poliméricos; tiene una excelente actividad antimicrobiana a concentraciones de 1 a 5 ppm contra enterobacterias y *Streptococcus* sp.

### *Mecanismo de acción*

El mecanismo de acción de los cuaternarios de amonio —se estima— se basa en su adsorción a la membrana citoplasmática; esto es, al penetrar entre los fosfolípidos de la bicapa y generar alteración de la permeabilidad y formación de esferoblastos. Los componentes celulares se filtran a través de la pared celular bacteriana externa, uniéndose al antiséptico catiónico, con lo que se produce daño o lisis.

Los elementos que componen el mecanismo de acción son:

- Adsorción del desinfectante a la superficie de la membrana celular.
- Difusión a través de la membrana citoplasmática.
- Unión a la membrana citoplasmática.
- Rompimiento de la membrana citoplasmática.
- Liberación de iones de K y pérdida de otros componentes citoplasmáticos.
- Precipitación del contenido celular y muerte.

El grado de destrucción bacteriana depende de seis factores:

1. Concentración del desinfectante.
2. Naturaleza y densidad de las células bacterianas.
3. Tiempo de contacto.
4. Temperatura del medio.
5. pH.
6. Presencia de materia orgánica.

### *Toxicidad*

Con base en algunos estudios, en soluciones de baja concentración estos agentes suelen provocar erupciones en la piel e irritación y malestar en los ojos. A mayores concentraciones pueden causar, sobre todo los cuaternarios de amonio originales, quemaduras severas en la piel, labios, mucosa oral, esófago y estómago. En los ojos puede inducir lesiones en la córnea, así como provocar vómitos, diarrea, dolor abdominal y aun necrosis intestinal con peritonitis. En casos de exposición severa a cloruro de benzalconio, benzetonio o cetilpiridíneo, hay depresión del sistema nervioso central (SNC), daño hepático y edema pulmonar. Con la ingesta aguda de cuaternarios de amonio de primera generación se puede generar encefalomalacia.

### *Tratamiento de la intoxicación*

En piel, lavar con agua corriente y jabón catiónico para neutralizar. En los ojos se recomienda un enjuague prolongado, examen de la córnea y cuidado oftalmológico apropiado. Si se ingirió, se aconseja vaciado gástrico y/o dilución del desinfectante con pequeñas cantidades de leche. Evite dar soluciones o jugos ácidos. Si se advierten quemaduras orales, el paciente necesita, urgente, una endoscopia a practicarse en las primeras 24 horas para reconocer el grado de daño cáustico. Se indican protectores de mucosa (sucralfato, $PGE_2$, geles de aluminio), omeprazol o análogos, según el progreso. Los cuidados en SNC y a nivel pulmonar deberán llevarse a cabo. En el **cuadro 6.8** se presentan los principales surfactantes.

**Cuadro 6.8 Agentes tensoactivos más usados en veterinaria**

| Desinfectante | Concentración | Usos | Recomendaciones |
|---|---|---|---|
| ***Jabones aniónicos*** Jabón de sodio | - | Limpieza de locales, equipo y vehículos. | Uso fácil y poco costoso. No se recomienda contra esporas, hongos, virus y gérmenes ácido resistentes. |
| Jabón de potasio | - | Limpieza de locales, equipo y vehículos. Útil *contra* Gram positivos. | Su actividad baja si hay materia orgánica. Es menos activo en pH ácido e incompatible con jabones y detergentes aniónicos. |
| ***Jabones catiónicos*** Cloruro de benzalconio | 1:100<br>1:1 000 | Antiséptico local. Desinfecta instrumental quirúrgico y plantas de alimentos. | Su actividad disminuye si hay materia orgánica. Es menos activo en pH ácido e incompatible con jabones y detergentes aniónicos. |
| Alquil-dimetil cloruro de benzalconio 4.75 g<br>Formaldehído 27 g<br>Alcohol metílico 8.4 g<br>Alcohol etílico 25.25 g<br>Vehículo cbp 100 ml | 10 ml/2 L de $H_2O$ | Desinfección ordinaria. Eliminación de gérmenes y esporas expulsadas por los animales enfermos y que contaminan el lugar donde estuvieron. | Su actividad baja si hay materia orgánica. Es menos activo en pH ácido e incompatible con jabones y detergentes aniónicos. |
| Cloruro de bencetonio | 1:1 000 | Desinfección de equipo y antiséptico local. | Igual que el anterior. Concentraciones altas producen mortalidad. |
| Cloruro de cetilpiridino<br>Dodecil-dimetil Amonio carbamil<br>Bromuro de clartrato | 1:100<br>1:10 000<br>2.5-5 g/10 L de $H_2O$<br>0.5g/10 L de $H_2O$ | Desinfección de equipo y antiséptico local.<br>Desinfección en general, instalaciones, equipo y utensilios para alimentos. | Eficaz contra bacterias, hongos y esporas en aguas duras y con materia orgánica. Es irritante a dosis altas. |
| Cetrimida | 1%, 0.1%, 0.5% | Antiséptico local. | Usado en alta concentración es irritante. |

## ❑ Álcalis

Cal (cal viva, hidróxido de calcio). A pesar de ser corrosiva y de uso peligroso, posee bajo poder desinfectante. Al combinarla con agua se forma hidróxido de calcio, que incrementa en forma notable su acción antibacteriana al liberar gran cantidad de calor. Se recomienda combinarla con creolina entre el 1 y 2% y formol al 3%; esto, la transforma en un producto con efecto bactericida y esporicida muy seguro, que actúa además como desodorante. La cal apagada (o sea, la cal viva después de varios días) se puede combinar con azufre sublimado para el control tópico de ectoparásitos, aunque el efecto es parcial y debe evitarse una sobreexposición. Se recomienda para desinfectar pisos, paredes, excretas, cercas, fosas con restos orgánicos, etcétera.

**Cuadro 6.9 Relación aproximada superficie a desinfectar con cal*/volumen del desinfectante**

| Lugares y objetos a desinfectar | Unidad de medida | Cantidad en litros |
|---|---|---|
| Superficie de comedores o bebederos con textura de cemento liso | 1 $m^2$ | 0.5-1 |
| Superficie de instalaciones con piso de asfalto | 1 $m^2$ | 0.5-1 |
| Superficie de instalaciones con piso de tierra | 1 $m^2$ | 3-5 |
| Estiércol semilíquido | 1 litro | 1-2 |
| Ropa de trabajo, costales, cortinas, etc. (se rocían) | 1 kg | 4-5 |
| Utensilios | 1 kg | 2 |
| Autos y vehículos para alimentos, animales, cadáveres, etc. | 1 unidad | 1-2 |

* En este caso se ejemplifica la solución de cal. Para reducir el volumen indicado y hacer más fácil la operación, se recomienda la adición de formaldehído al 3%, creolina al 2% o cloro en forma de hipoclorito de Na al 5-10%.

En el **cuadro 6.9** se presenta la relación aproximada a usar en distintas situaciones. Es importante que la cal tenga un 95% de óxido de calcio y que al hacer la "lechada" se consiga una consistencia como de pintura. Para ello, se usa la "baba" de cactáceas (nopal, maguey, sábila), que le añaden adhesividad y plasticidad. Los grumos de cal estallan al contacto con el agua, por lo que los operarios deben protegerse cara y cuerpo con la vestimenta adecuada.

## ❑ Sosa o lejía (hidróxido de sodio, NaOH)

En forma pura debe contener cuando menos 94% de hidróxido de sodio. Una gran cantidad de materia orgánica merma su eficacia. Este compuesto se usa a una concentración del 2 al 3% cuando se disuelve en agua caliente; combinada con cal viva al 1% despide gran cantidad de calor y puede aumentar su potencia. Se emplea en edificios, cercas, fosas, comederos, etc., que no corran peligro de corroerse. Es útil en concentraciones del 2 al 5% contra la mayoría de las bacterias, parásitos y virus. Tiene la desventaja de corroer el aluminio, textiles y la piel. El hidróxido de sodio no se usa en suelo agrícola, ya que abate su fertilidad. Es eficaz en diluciones al 0.2% contra ciertos virus en pisos de laboratorios y lugares infectados por aves enfermas, por lo que es innecesario usarlo a mayores concentraciones. Se sabe que la forma de aplicación del producto determina la eficacia de la desinfección; en este caso se recomienda el uso de una bomba aspersora, porque permite una penetración adecuada, pero hay que conocer el volumen que se requiere asperjar en cada parte de la construcción que se vaya a desinfectar.

En el **cuadro 6.10** se ejemplifican algunos casos que muestran la importancia para llevar a cabo la desinfección con álcalis.

Posterior a la aplicación de la sosa deben transcurrir de dos a cuatro días para que el producto "se apague"; es decir, para que pierda su acción corrosiva. Se debe evitar el uso de álcalis sobre tejidos. No es raro observar irritaciones severas en aves que fueron introducidas a un local con sosa o cal activas.

**Cuadro 6.10 Álcalis más utilizados en veterinaria**

| Desinfectante | Concentración | Usos | Recomendaciones |
|---|---|---|---|
| Sosa cáustica | 2-5% durante 12 h | Brotes de cólera | Uso rural<br>No menos de 94% de NaOH |
| Cal y derivados, óxido de cal (cal viva) | Al menos 95% | Lechada de cal a polvo para patios y locales. En brotes de salmonelosis y pasteurelosis | Uso común a nivel rural |
| Hidróxido de calcio | Al menos 140 mg cal $(OH)^2$/100 $cm^3$ de agua a 25°C | Excretas, locales, patios. En brotes de salmonelosis y pasteurelosis | Uso común a nivel rural. Fácil manejo y bajo costo |
| Solución sulfurada de cal | | Erradicación de parásitos externos | Uso común a nivel rural. Fácil manejo y bajo costo |

## ❑ Ácidos orgánicos e inorgánicos

En general son sustancias corrosivas y caras para utilizarse de modo rutinario; no obstante, se usan en casos especiales para desinfección, y de manera ocasional para antisepsia. Se les incorpora en jabones aniónicos para mejorar el efecto desengrasante. Por su acción corrosiva deben manejarse con ropa apropiada y protección facial. En el **cuadro 6.11** se presentan algunos ácidos usados en avicultura.

## ❑ Cloruro de etileno

Es un gas tóxico con buena acción viricida, además de excelente efecto antibacteriano y antifúngico. Esteriliza el alimento de animales gnotobióticos. Se comercializa en ampolletas suficientes para

**Cuadro 6.11 Ácidos orgánicos e inorgánicos más usados en veterinaria**

| Desinfectante | Concentración | Usos | Recomendaciones |
|---|---|---|---|
| Ácido clorhídrico | Sol. al 4%<br>1:1 000 (Sol.) | Brotes de salmonelosis | Poco usado por toxicidad, costo alto y difícil aplicación. |
| Ácido bórico | Sol. al 2% en agua o polvo | Bacterias poco resistentes, Uso ilegal para conservar alimentos | Muy tóxico en alta concentración. Puede causar quemaduras de 1er grado. |
| Ácido salicílico | 1-10% | Fungicida en piel | Para micosis cutáneas. |
| Ácido benzoico y Ácido propiónico | 0.1% | Conservador para alimentos. Buen efecto fungicida–fungistático | Sus ésteres se usan como conservadores de medicamentos. |
| Ácido carbólico | Sol. 1-5% tibia o caliente | Gallineros con mucha cochambre se usa junto con jabones | Son venenosos y no deben usarse en utensilios para agua y alimento. |
| Ácido fosfórico con yodóforos | 800 mg/L a 25º/20h | Casetas avícolas infectadas con salmonelas, solo o con detergentes | Útiles para material orgánico pegado a muros. |

cerca de 2 $m^2$, o bien se usa al 10% en $CO_2$ con 12% de gas freón. Se debe utilizar en recipientes o tanques sellados. Si su presión es adecuada, la esterilización requiere pocas horas, aunque se acostumbra un mínimo que varía de cuatro a ocho. Es un gas muy tóxico, por lo que resulta esencial contar con el equipo adecuado para recogerlo y reciclarlo; debe evitarse su inhalación.

## ❑ Dióxido de sulfuro

Al quemarse, desprende gases que se utilizan para desinfectar bioterios, almacenes de alimento, etc.; es suficiente una cantidad de 0.5 kg por cada 3 $m^2$. Si se humedecen las paredes se forma ácido sulfúrico con el gas desprendido, lo que tiene efectos desinfectantes intensos. Debe cerrarse el local durante 24 horas. Se emplea poco por ser corrosivo.

## ❑ Aerosoles de propilenglicol y trietilenglicol

Se usan para desinfección de locales cerrados. El equipo para aplicarlos en forma de aerosol es caro y los lugares tratados deben lavarse posteriormente.

## ❑ Diclorometaxilenol

Se utiliza al 1% para desinfectar salas de necropsias, cirugía, etc. Es poco tóxico y más eficaz que el fenol; con amplio espectro, pero caro.

## ❑ Dazomet

Se emplea mezclado con agua en forma de gas, o en polvo para la desinfección de huevo y locales contaminados por bacterias, en especial salmonelas.

## ❑ Bromuro de metilo

Se recomienda a razón de 2.25 g/L a temperatura ambiente para esterilizar material usado en la industria avícola y para el que se emplea en bacteriología y laboratorio en general. La esterilización debe realizarse en espacios ventilados ya que el gas que se desprende es muy tóxico.

## ❑ Metales pesados (compuestos de mercurio)

Los mercuriales como el timerosal y el mercurocromo fueron muy usados hace algún tiempo, pero su escaso valor antiséptico y su alta toxicidad (dada por la presencia del mercurio) provocaron que ahora se prefieran otros antisépticos y desinfectantes con mayor eficacia y seguridad.

## ❑ Colorantes antisépticos

Algunos antisépticos acridínicos como la acriflavina, azul de metileno y violeta de genciana tienen también un efecto germicida débil; tanto así, que con dificultad se les podrá llamar antisépticos. Por ello existen preparados combinados con otros antisépticos, antibióticos y/o insecticidas que basan su comercialización en la presencia del color y no en la del principio activo real. En el **cuadro 6.12** se enumeran los principales colorantes usados en veterinaria.

## ❑ Alcoholes (etílico e isopropílico)

Los alcoholes alifáticos ordinarios son buenos desinfectantes. El utilizado con mayor frecuencia es el etílico, aunque también se han usado el propílico, el isopropílico (isopropanol, propan-2-ol) y el *n*-propanol (sobre todo en Europa) como desinfectantes de piel, instrumentos y agujas.

En general, no tienen poder contra las esporas, pero su efecto antibacteriano y contra hongos es rápido y eficiente. Actúan contra micobacterias y poseen algo de efecto viricida. No son esterilizantes. Ciertos alcoholes, como el propilenglicol, se utilizan para desinfectar el aire, como conservador alimenticio y, en combinación con otros desinfectantes, para formar las llamadas tinturas, con lo que se logra unir las acciones de dos desinfectantes (halógenos, generalmente) y obtener mayor eficacia. Así ocurre, por ejemplo, con la cloramina-T (3%) y alcohol (20%) para la desinfección de refrigeradores.

### *Mecanismo de acción*

Es poco lo que se sabe sobre el mecanismo de acción de los alcoholes. Se piensa que este mecanismo causa daño a las membranas, desnaturaliza las proteínas e interfiere con el metabolismo. Por ejemplo, se sabe que inhibe y desnaturaliza la dehidrogenasa de *Escherichia coli* y de *Enterobacter* sp. El alcohol etílico ejerce sobre las bacterias una acción deshidratante, por lo que se debe evaporar para tener la seguridad de que ha completado su actividad; mientras la superficie tratada se encuentre húmeda con restos de alcohol, no se puede considerar aséptica o desinfectada. Se utiliza también como anestésico local, pero puede necrosar las fibras nerviosas. La ingestión de alcohol etílico en grandes cantidades

**Cuadro 6.12 Principales colorantes antisépticos aún usados en veterinaria**

| Desinfectante | Concentración | Usos |
|---|---|---|
| Acriflavina | 1:1 500 | Antiséptico local |
| Clorhidrato de acriflavina | 1:1 000 o 1:1500 | Antiséptico local |
| Hemisulfonato de proflavina | 1:1 000 | Antiséptico local |
| Azul de metileno | 1% | Antiséptico local |
| Violeta de genciana | 1% | Antiséptico local; técnicamente promueve cicatrización |
| Naranja acridina | 1:2 000 | Antiséptico local; técnicamente promueve cicatrización |
| Rojo escarlata | 5% | Antiséptico local; técnicamente promueve cicatrización |

tiene efecto narcotizante sobre el SNC. El alcohol posee afinidad con las estructuras que contienen lípidos en los microorganismos y actúa destruyendo la cubierta lipídica de la membrana celular. Neutraliza los sistemas enzimáticos esenciales en el interior de las bacterias, y tiene la desventaja de que en altas concentraciones precipita las proteínas y llega a encerrar, en el precipitado, a virus, bacterias y hongos. Puede ser irritante si se aplica sobre mucosas o, de manera recurrente, sobre heridas. La mayoría de los alcoholes existentes en el mercado son de uso y origen industriales; si se ingieren pueden ser en alto grado tóxicos, produciendo ceguera, lesiones neurológicas e incluso la muerte.

## ❑ Alcohol etílico e isopropílico

El alcohol etílico se obtiene de la fermentación de los monosacáridos de la caña de azúcar en solución que varía del 80 al 95%. Es un líquido incoloro de olor vivo y sabor quemante. Es inflamable, miscible en éter, agua, cloroformo, glicerina y aceite de ricino. El isopropílico, en tanto, se obtiene de forma sintética. El alcohol etílico que normalmente se expende se encuentra a 96°; se recomienda agregar a un litro de alcohol de 96° una cantidad de casi 250 ml de agua para diluirlo al 70%, ya que esta concentración es la más utilizada. Para obtener una mejor eficacia se recomienda, primero, lavar el área con agua y jabón para remover la grasa superficial, y después aplicar, frotando, el alcohol en forma generosa para retirar aún más la grasa. Ambos alcoholes funcionan menos a concentraciones inferiores al 60%. Se considera que el etílico es en un ligero rango superior al isopropílico en su acción contra virus, mientras que éste resulta un poco superior al etílico contra bacterias.

### *Toxicidad en el hombre*

Se absorbe de manera rápida y eficiente en TGI, piel y mediante inhalación. El alcohol isopropílico es considerado más tóxico que el etanol en el SNC y produce efectos narcotizantes. La ingestión e inhalación prolongada de altas concentraciones puede originar una rápida depresión en el SNC, seguido por coma y muerte por apnea. Pequeñas cantidades inducen irritación del TGI, con gastritis y vómitos intensos. El alcohol isopropílico puede producir un daño leve al hígado en casos de contacto excesivo o crónico e induce necrosis tubular similar a la generada por etanol. Es común que ocurra cetosis sin acidosis metabólica por un metabolismo directo de este compuesto en cuerpos cetónicos. Como confirmación de envenenamiento se puede medir el alcohol etílico o isopropílico en sangre y en orina. En el caso del alcohol isopropílico, el nivel sérico de acetona estará elevado. Concentraciones de 128 a 200 mg/dl de isopropilo causan la muerte.

### *Tratamiento de la intoxicación con alcohol isopropílico*

Para contrarrestar los efectos ocasionados por estos productos se recomienda:

1. Descontaminación gastrointestinal. A menudo hay vómito espontáneo, no debe inducirse, es preferible llevar a cabo un lavado gástrico en la primera hora.

2. Control de hipotensión y depresión respiratoria. Se requiere cuidado hospitalario intensivo para dar respiración asistida si hay inconsciencia.
3. Se indica la administración de glucosa para mantener normoglicemia.
4. Hemodiálisis en pacientes que presentan intoxicación grave.

## ❑ Aldehídos

Resultan de la oxidación simple de los alcoholes. Su uso empírico se remonta a la antigüedad, ya que la conservación de alimentos mediante el proceso de ahumado incluye la generación de estos compuestos.

Los aldehídos actuales son agentes alquilantes que actúan sobre las proteínas de los microorganismos, lo que provoca modificaciones irreversibles de enzimas e inhibición de sus actividades (adición nucleofílica de los grupos —$NH^2$ y —SH); reaccionan con los grupos amínicos libres de las proteínas para formar productos de adición. El radical aldehído se condensa con los radicales amino para formar axometinas, que en concentraciones altas precipitan las proteínas. En concentraciones adecuadas destruyen las esporas. El glutaraldehído es el único esterilizante efectivo en temperaturas frías, incluso bajo cero.

### *Desventajas de los aldehídos*

Se utilizan como desinfectantes y esterilizantes, pero se cree que poseen efectos genotóxicos y cancerígenos, lo mismo cuando el contacto es por vía oral o aérea. Pueden modificar o incluso destruir la sensibilidad de los sentidos del olfato, tacto y gusto; sólo se deberán utilizar en lugares donde no haya contacto con el ser humano o los animales o donde, como precaución, se haya enjuagado o lavado perfectamente el área.

Su olor es penetrante, irritante y desagradable. No se debe recurrir a ellos en sitios donde se manejen o almacenen alimentos, pues alteran su sabor. El preparado se polimeriza en forma rápida si el pH del medio no está alcalinizado y pierde muy pronto su poder microbicida.

### *Recomendaciones de uso*

No debe aplicarse sin que los operarios porten su equipo protector; deben protegerse de la luz y el calor y guardarse siempre en su envase original.

## ❑ Formalina

Es el nombre con el que se conoce la solución que contiene entre 34 y 40% de formaldehído (en general al 37%), y de 10 a 15% de alcohol metílico en solución con agua. Es un líquido incoloro de olor picante. En solución de 5:1 000 se emplea para desinfectar instrumentos, y de 1.5:1 000 para lavar heridas o cavidades. No penetra la materia orgánica por lo que, antes de su aplicación, hay

que lavar muy bien superficies e instalaciones. En la actualidad su uso más común es como fijador de muestras para histopatología al 10%, tal cual o buferado.

## ❑ Formaldehído

El formaldehído gaseoso se obtiene por calentamiento del paraformaldehído, lo que produce la despolimerización de este compuesto y la liberación del formaldehído, un monoaldehído que existe como un gas hidrosoluble. Se le añade alcohol metílico para inhibir su polimerización. Es soluble en agua y alcohol. Aunque es un desinfectante poderoso cuando está en solución acuosa al 10%, su principal uso es como gas fumigante. Está disponible en el mercado en solución acuosa al 37% y, también, como polvo paraformaldehído que contiene 91% de formaldehído. Se debe evitar el contacto directo con la piel, ya que la irrita. Lo mismo para las aves que para el hombre, el límite permisible de tiempo de contacto es de 15 minutos y, para ese periodo, a una concentración legal de 2 ppm y el calor necesario para que se desprenda el formaldehído de la formalina. El formaldehído es bactericida, fungicida, esporicida y viricida (moderadamente eficaz); en este sentido, trabaja en forma más lenta que el glutaraldehído.

Interactúa de manera rápida con proteínas y el ácido ribonucleico (ARN), generando una coagulación o desnaturalización de proteínas. Algunos informes le confieren una actividad mutagénica y que ésta —se apunta— está mediada por su interacción con carboxilos sulfhidrilos e hidroxilos, así como por su unión rápida al material genético. A concentraciones bajas inhibe pero no mata esporas.

### *Toxicidad*

Su olor fuerte y la producción de gases irritantes causan reacciones respiratorias como broncoespasmo, disnea, obstrucción nasal, epistaxis, tos, entre otras. También induce dermatitis por contacto, aun con soluciones al 1%, provocando coloración en la piel. Es irritante de mucosas y si entra en contacto con la oral puede generar cuadros gastrointestinales con dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, náuseas y vómito. Al preparar la solución o al tener contacto con los ojos puede provocar lagrimeo, edema, fotofobia y dolor.

### *Tratamiento de la intoxicación*

Se sugiere administrar geles de aluminio, omeprazol, sucralfato y asistencia ventilatoria con broncodilatadores, esteroides y oxígeno suplementario.

## ❑ Paraformaldehído

Es la forma sólida del formaldehído + permanganato de potasio; necesita 75% de humedad y 20°C. Esta combinación es muy eficaz. Hay que recordar que el gas liberado es tóxico, irritante de la piel

y ojos, causa dolor de cabeza y alteraciones del sueño, por lo que, al usarlo, se requiere protección con ropa adecuada y ventilar los locales después de la fumigación. Nunca debe mezclarse con ácido clorhídrico, pues causa cáncer en humanos.

## ❑ Glutaraldehído

Es otro derivado del formol que en solución sirve para desinfectar y esterilizar plásticos, metales, vidrios y gomas. Los objetos se deben sumergir durante 10 minutos para lograr una desinfección y durante 30 minutos para una esterilización completa. Es el único esterilizante efectivo a temperaturas bajo cero. Es un dialdehído que, además de ser esencial en fijación de muestras para microscopia electrónica, ha encontrado un uso como desinfectante, en particular en bajas temperaturas. Tiene un amplio espectro contra esporas, hongos y virus. Su mecanismo de acción se basa en el entrecruzamiento de proteínas, con lo que genera un efecto como de coagulación. Su efecto más importante se da sobre las capas más externas de los microorganismos, donde inhibe el transporte de electrones, y la actividad de la dehidrogenasa y enzimas periplásmicas.

Al parecer, uno de los primeros contactos es mediante la unión covalente con lisina y otros aminoácidos y aminas no protonadas. Además, parte del glutaraldehído penetra más allá de la membrana, evitando el efecto de enzimas a nivel citoplásmico. Es importante señalar que el glutaraldehído es más activo en pH alcalino que en el ácido. Es micobactericida y muy buen viricida. El efecto contra formas vegetativas de bacterias se manifiesta en concentraciones tan bajas como 0.1%, mientras que el efecto esporicida se observa a concentraciones de 2%.

La unión de este fármaco con la capa externa genera una costra inerte en la superficie de las esporas e inhibe su desarrollo. No obstante, la penetración a la espora es débil y más aún si el glutaraldehído es aplicado en medio ácido. Aunque parezca paradójico se han producido formulaciones estables acídicas de glutaraldehído con excelente efecto esporicida, lo que se logra por la adición de otros vehículos que mejoran la penetración de este dialdehído. Las esporas resistentes se vuelven sensibles al intentar germinar y hay una unión clara del glutaraldehído con la alanina del medio y de la espora en proceso de germinación. En el **cuadro 6.13** se resume su mecanismo de acción.

**Cuadro 6.13 Mecanismo de acción antibacteriano del glutaraldehído**

| Microorganismo blanco | Acción del glutaraldehído |
|---|---|
| Esporas bacterianas | En bajas concentraciones inhibe la germinación, en altas concentraciones es esporicida, probablemente como consecuencia de una fuerte interacción con otras capas de la célula |
| Micobacterias | Acción desconocida, pero probablemente compromete la pared celular del microorganismo |
| Bacterias no esporuladas | Fuertemente asociado con otras capas de bacterias gramnegativas y grampositivas; inhibe los procesos de transporte en la célula |
| Hongos | La pared de células fungales parece ser el primer sitio blanco, interactuando con la quitina |
| Virus | Mecanismo desconocido, pero incluye entrecruzamiento de proteínas y ADN y cambios en el cápside |
| Protozoarios | Mecanismo no definido |

En general, se le usa en solución al 2% para efecto esporicida y del 0.1 al 1% para bacterias y hongos. Es un viricida potente, incluso contra agentes de difícil destrucción como los virus de la hepatitis A y B humana. En muchos virus actúa sobre la cápside, aun a bajas concentraciones; ha demostrado su efecto contra diversos virus de importancia en la avicultura pues, al parecer, al formar enlaces cruzados de diversas proteínas provoca un paro metabólico en los virus, volviéndolos incapaces de infectar.

### *Tratamiento de intoxicación por glutaraldehído*

Si se ha ingerido y retenido una gran cantidad, debe considerarse el vaciado gástrico, de preferencia por lavado. Si una persona se ha expuesto a un área impregnada con un fuerte olor a glutaraldehído debido a la vaporización, retírela de ahí, llévela a un lugar ventilado y, en su caso, administre oxígeno. Puede ser necesario un broncodilatador, como el salbutamol, y oxígeno. Si se produce irritación dérmica se recomienda una vigorosa descontaminación con agua corriente y jabón. Es poco probable una toxicidad sistémica debido al contacto cutáneo. Existe controversia sobre la peligrosidad del glutaraldehído en la inducción de lesiones irritantes en el árbol respiratorio, córnea y piel. Muchos autores consideran riesgoso su uso e incluso le atribuyen cierto potencial carcinogénico.

### *Recomendaciones para la mezcla de permanganato de potasio y formalina*

Para fumigar bajo diferentes condiciones es necesario el uso de varias concentraciones del gas formaldehído; en la industria avícola se utiliza con frecuencia, por lo que habrá de tomarse en cuenta que el gas es nocivo para los embriones vivos y los pollitos recién nacidos. En este caso se deberá tener mucho cuidado en la concentración y el tiempo que dure la fumigación para, así, eliminar la mayoría de los patógenos, pero sin que la dosis resulte letal.

La concentración normal se obtiene con la mezcla de 40 ml de formalina con 20 g de permanganato de potasio por cada 2.83 $m^3$. El gas formaldehído se incrementa en presencia de calor y humedad por lo que, al fumigar, la temperatura del aire debe estar cercana a los 24°C y con una humedad relativa de 75% o más. En el **cuadro 6.14** se presentan los aldehídos más usados.

## ❑ Fumigación de huevos incubados y de equipo

Mezclar 2 g de permanganato de potasio ($KMnO_4$) con 4 ml de formalina por cada metro cúbico a esterilizar, o bien 170.1 g de $KMnO_4$ y 354.6 g de formalina por metro cúbico; combinar ambos ingredientes en un recipiente de barro cocido o en un contenedor resistente al calor con capacidad de al menos diez veces la de los ingredientes que se agregan. Dejar que circule el gas por la noche, evitando el contacto con animales y huevos.

**Cuadro 6.14 Aldehídos más utilizados**

| Desinfectante | Concentración | Usos | Recomendaciones |
|---|---|---|---|
| Formaldehído, 37% gas | 1-2% 50 ml/$m^3$ | Viricida rápido y eficaz para fumigación de edificios | Son dañinas las exposiciones prolongadas. Mata epitelio causando desensibilización. |
| Formaldehído al 8% en alcohol al 70% | 8% en alcohol | Desinfección de instrumental | Irrita tejidos y ojos. Causa endurecimiento y arrugamiento de tejidos. En solución alcohólica es inflamable. Casi nunca se usa. |
| Formol + sulfato de Cu | 3% 2% | Pediluvios | Muy eficaz para control de accesos. |
| Formaldehído + permanganato de K | 2% de formaldehído: $KMnO_4$ | | El gas es tóxico e irritante para piel y ojos. |
| Glutaraldehído | 2% | Desinfección y esterilización de instrumental delicado. | Eficaz a bajas temperaturas; para esterilizar se necesitan 30-60 min de contacto. Se vaporiza para desinfectar equipo de precisión. |

## ❑ Fumigación de huevos en incubadora

Mezclar 1.4 g de $KMnO_4$ con 2.64 ml de formalina por $m^3$. Siga las mismas pautas descritas para la fumigación del equipo. No fumigue los huevos de pollos entre las 24 y 96 horas de la incubación. Otras especies de aves pueden necesitar intervalos diferentes de incubación. Es mejor realizar este proceso después de que el incubador alcance la temperatura y humedades normales de operación.

## ❑ Compuestos fenólicos

El fenol o ácido carbólico ha sido objeto de numerosas investigaciones desde que Lister lo utilizó como germicida, y aunque ya no se usa como agente antibacteriano, no abandonado del todo. Es similar al glutaraldehído, pero menos eficaz y con un olor más desagradable y duradero; es muy irritante y quedan residuos que persisten largo tiempo luego de tratar las superficies. El fenol y sus derivados presentan varios tipos de efecto bactericida. En concentraciones elevadas actúan como un veneno protoplasmático, penetrando y rompiendo la pared celular, precipitando a las proteínas celulares. Son desinfectantes que provocan lesiones en la membrana citoplasmática porque desordenan la disposición de las proteínas y fosfolípidos. Producen cambios importantes en la permeabilidad de la membrana celular, provocando la salida de elementos celulares, filtración de compuestos celulares, inactivación de enzimas y lisis microbiana. A bajas concentraciones inactivan los sistemas enzimáticos esenciales. En general, las bacterias gramnegativas presentan mayor resistencia a los fenoles que las grampositivas. El fenol al 5% —está comprobado— inactiva los virus lipofílicos y los hidrofílicos pero, en estos casos, el O-fenilfenol resulta 10 veces más activo. Las sustituciones del anillo fenólico por una cadena alquil de más de seis carbonos de longitud, aumenta el efecto antibacteriano de los fenoles, tal vez al alterar la tensión superficial. Las cadenas rectas tienen mejor actividad que las ramificadas.

La halogenación aumenta la actividad antibacteriana del fenol. La combinación de alquil y la sustitución del halógeno le confieren una mayor actividad antibacteriana, aunque esto depende de

que el grupo alquil se encuentre en la posición orto en el grupo fenólico y que el halógeno esté en la posición para.

A continuación se presentan las características de los únicos derivados del fenol que se utilizan a la fecha en avicultura:

- Son de amplio espectro en el combate de bacterias grampositivas y negativas, hongos, micobacterias y algunos virus lipofílicos.
- Presentan cierto grado de tolerancia a una alta carga de materia orgánica.
- En relación con el fenol, tienen mayor biodegradabilidad.
- Son apropiados para una desinfección general en instalaciones abiertas (no son esporicidas).
- Se usan en formulaciones acuosas/alcohólicas.
- Se recomienda aplicarlos en concentraciones de 400 a 1 300 ppm.

En altos niveles de etanol, el O-fenilfenol presenta una excelente actividad contra *Pseudomonas* sp, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* sp y *Mycobacterium* sp.

## ❑ Bisfenoles

Están compuestos por dos grupos fenólicos unidos por varios enlaces y su actividad depende de la unión directa entre los dos grupos; la máxima actividad se encuentra con el grupo OH en la posición 2,2´del bisfenol; la halogenización del bisfenol le otorga mayor actividad biocida. Los derivados orto-alquil del p-clorafenol son más germicidas que los derivados para-alquil del O-clorofenol. La mayoría de los desinfectantes de este grupo poseen gran actividad bacteriostática y fungistática; entre los más eficaces están el 2,2´etileno bis (4-clorofenol) y el triclorofenol (hexaclorofeno).

### *Toxicidad*

Son sustancias con alto potencial tóxico, que pueden ocasionar fotosensibilización y neurotoxicidad en el humano. El hexaclorofeno, por ejemplo, se absorbe de manera eficaz por vías oral y dérmica; puede causar intoxicación severa e incluso la muerte. Nunca debe usarse en heridas abiertas o superficies de la piel inflamadas o irritadas.

### *Tratamiento de la intoxicación*

En caso de intoxicación se debe inducir vómito lo más rápido posible, además de evitar la absorción con lavado gástrico rápido; se debe aplicar carbón activado. Si ha ocurrido contacto a través de la piel, enjuague ésta de modo agresivo con jabón o detergente para remover residuos. Debe proporcionarse apoyo neurológico, por las convulsiones. Para mejorar las posibilidades de supervivencia se debe acudir de inmediato al hospital, donde se practicará hemodiálisis o diálisis peritoneal y, de ser

necesario, se aplicará diazepam (de 10 a 20 mg/adulto). Debe procurarse mantener la tensión arterial con fluidoterapia, y si es necesario aplicar oxígeno.

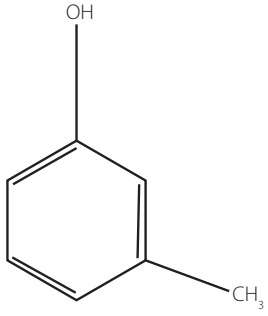
## ❑ Nitrofenoles y aminofenoles

La introducción del grupo nitro en los núcleos del fenol y del cresol dio pie a los nitrofenoles, que tienen mayor efecto antimicrobiano. Los mejores ejemplos son el del P-nitrofenol y el O-nitrofenol, que actúan contra especies de salmonela y estafilococos. Los aminofenoles más utilizados por su potencia son el 2,4 diaminofenol y el O-aminofenol.

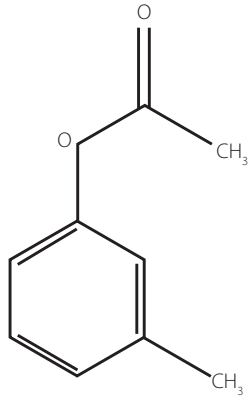
## ❑ Cresol y ácido cresílico

Estas sustancias derivadas del alquitrán del carbón son caras, de uso delicado, pero de gran capacidad desinfectante. Destacan entre sus ventajas: ser activas contra todas las bacterias, la mayoría de los hongos y una considerable cantidad de virus. Además, por sus propiedades corrosivas, actúan como insecticidas, larvicidas y ovicidas. Su efecto es rápido, penetran la materia orgánica y aun así mantienen una buena proporción de éste, por un tiempo más o menos prolongado. No obstante, se recomienda la remoción de la materia orgánica para lograr un efecto máximo; por tanto, se dice que puede tener efecto residual aunque, como ya se mencionó, al secarse y evaporarse el producto, la residualidad termina. Por los residuos que deja, si se humedece de nuevo la superficie en la que se aplicó, puede retardar el crecimiento de bacterias y hongos.

Fórmula estructural del cresol




Fórmula estructural del cresil-acetato o éster del ácido m-cresílico o acetilmetacresol




Para mejorar su acción se han combinado con soluciones oleosas que tardan en desecarse. Actúan mejor en pH ácido, y se puede recomendar para una desinfección terminal en casetas que vayan a estar desocupadas por algún tiempo. Se les usa a razón de una parte de cresol por 30 de agua, y el ácido cresílico se usa en una base aceitosa en proporción de una parte de ácido por cinco de aceite.

A pesar de lo anterior, es necesario puntualizar sus desventajas, en particular el olor que persiste tanto como su efecto. Son muy irritantes a la piel del hombre y de las aves. Inducen intensas irritaciones en las vías aéreas y no se aconseja usarlos en lugares cerrados. Así, los operarios deberán usar trajes especiales, lentes protectoras, guantes y mascarilla con un buen filtro. Son materiales muy inflamables, por lo que deberán tomarse las precauciones correspondientes si hay gas, fuego o chispas eléctricas cercanas.

### *Toxicidad*

Los cresoles, junto con los fenoles y otros compuesto fenólicos, resultan en alto grado corrosivos para todas las superficies. La ingestión de formas concentradas causa daño corrosivo intenso en la boca y el TGI. En ojos, el contacto puede inducir daños graves. La intoxicación sistémica incluye náuseas, vómito y diarrea. También pueden presentarse hipotensión, falla miocárdica, edema pulmonar y cambios neurológicos. Algunos estudios reportan, además, toxicidades hepática y renal; metahemoglobinemia y hemólisis. Como consecuencia de contacto prolongado puede haber dermatosis. Estos compuestos son bien absorbidos del TGI, a través de la piel y por medio de inhalación.

### *Tratamiento de la toxicidad*

No se debe inducir vómito, pues agrava la esofagitis y las lesiones del tubo digestivo alto y se pueden provocar neumonías severas. Puede considerarse una dilución apropiada con leche o agua si no ha habido vómito. Se debe acudir al gastroenterólogo y hacer un seguimiento con sucralfato, omeprazol, geles de aluminio, etc. Para los casos de contacto tópico se aconsejan enjuagues abundantes y examen de los ojos para revisar si existen señales de quemadura en la córnea. Si persisten los síntomas severos, el paciente debe ser tratado en un hospital, en la unidad de cuidados intensivos.

## ❑ Óxido de etileno

Es un agente alquilante que se une a compuestos que tienen hidrógenos hábiles, como los grupos carboxilo, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, etc. Destruye bacterias, virus y esporas. En general, se usa en la industria farmacéutica, sobre todo en la esterilización gaseosa y sirve para esterilizar, sin deterioro, materiales termolábiles, artículos de goma, plástico y desechables; además de metal, madera, lana, piel y papel. Incluso, es capaz de esterilizar productos médicos ya empaquetados, siempre que las envolturas sean permeables a este gas, como el polietileno, celofán y nylon. Es muy peligroso por ser muy inflamable y explosivo, además de cancerígeno.

El óxido de etileno actúa como bactericida y esporicida; tiene un gran poder de penetración —incluso en sustancias porosas— y es efectivo a bajas temperaturas; para evitar su poder explosivo y su alto potencial inflamable se mezcla con $CO_2$ en una proporción de siete a 15 veces el volumen

de óxido de etileno. El tiempo de esterilización que requiere el material depende de múltiples variables; entre otras: el vacío que se produce, la humedad, la concentración del gas expresado en g/L y la temperatura. Al reducir ésta se aumenta el tiempo de exposición requerido. El gas se adquiere en cilindros metálicos o cartuchos que vaporizan, cambiando de líquido a gas a 10°C. Después de haberse esterilizado, todos los artículos deberán airearse durante un periodo mínimo de seis horas para eliminar cualquier rastro del gas.

## ❑ Peróxidos

El peróxido de hidrógeno es el más conocido; se obtuvo tras un proceso electroquímico para producir preparados puros en grandes concentraciones, que fueran estables aun a temperaturas elevadas y con una vida media prolongada. Se le considera muy seguro, a tal grado que en muchos países ha sido aprobado para usarse en alimentos. En esta área se emplea, sobre todo, para esterilizar recipientes (contenedores), que preserven de manera aséptica los alimentos. Se destruye muy fácil con calor o por acción de enzimas como la catalasa y la peroxidasa, originando oxígeno y agua como productos finales. También se emplea en la desinfección de materiales inanimados y en la purificación del agua. Se ha observado que, al 0.1% a 54°C por 30 minutos, el peróxido de hidrógeno reduce el conteo bacteriano (coliformes, estafilococos, salmonelas y clostridios). Del 10 al 20% se usa como esporicida.

### *Mecanismo de acción*

Como resultado del metabolismo celular, el peróxido de hidrógeno está presente de manera natural en los tejidos; también, en las membranas mucosas, donde actúa como un poderoso oxidante, solo o en combinación con tiocianato y la peroxidasa en la saliva. El peróxido de hidrógeno de los fagocitos es el responsable de la destrucción bacteriana. El radical OH— es el oxidante conocido más potente y por este mecanismo —se cree— el peróxido de hidrógeno ejerce su efecto biocida. El grupo OH— puede atacar a los lípidos de la membrana, al ADN y a otros componentes esenciales de los microorganismos. Ha demostrado ser muy eficiente en el lavado de huevo en las incubadoras, al disminuir la carga bacteriana de manera significativa, sin afectar al embrión ni reducir la fertilidad. Se puede combinar con 100 µmoles de sulfato de Cu y 0.28 µmoles de peróxido de hidrógeno y actúa contra *Clostridium* sp.

## ❑ Desinfectantes biodegradables

Son desinfectantes naturales a base de extractos cítricos vegetales, como el de la semilla de toronja, o bien a base de aleína/filiferinas. Son en alto grado eficaces contra bacterias, hongos, algunos virus y micoplasmas. Su mecanismo de acción radica en su actividad tensoactiva, la que altera el aporte energético necesario en las distintas fases de replicación bacteriana, uniéndose a la membrana celular, causando alteración de la permeabilidad. Además, al ser desinfectantes catiónicos naturales,

inhiben la respiración bacteriana y la producción de proteínas indispensables para el metabolismo de los organismos grampositivos y gramnegativos. Son biodegradables en horas o pocos días, por lo que se les considera como desinfectantes ecológicos. Como características ideales de estos desinfectantes, se señalan las siguientes: tener acción rápida y residual, total solubilidad, no irritar piel ni mucosas, ser económicos, poseer amplio espectro (aerobios y anaerobios, hongos y virus) y ser atóxicos para los animales y el hombre. Además de ser deodorizantes —por su acción contra microorganismos de putrefacción— resultan más eficaces que otros en presencia de materia orgánica; se requieren de bajas concentraciones y no afectan la fertilidad de los huevos.

Los estudios realizados para obtener los extractos de aleína/filiferinas/cítricos y de semilla de toronja indican que son productos estables y útiles en diluciones hasta de 1:2 000, si bien demuestran su mayor eficacia en el rango de 1:250 a 1:1 000. Para desinfección en áreas muy contaminadas o que requieran un efecto de desinfección en segundos se encontró que la dilución 1:150 tiene una eficacia del 99.99% en 20 segundos. No son corrosivos ni tóxicos; se usa la misma dilución para antisepsia en manos y piel. Pueden potabilizar a una dilución promedio de 1:1 000. Diversos estudios reportan que aves que consumieron el producto presentaron mejor rendimiento en canal. Tienen efectos viricidas contra varias familias y son activos contra la mayoría de los patógenos a diluciones de 1:500 y 1:1 000, con una excelente eficacia fungicida a las mismas concentraciones. No son embriotóxicos ni teratogénicos. No afectan la incubabilidad del huevo y muestran una excelente eficacia para la desinfección de casetas. Al extracto de semilla de toronja se le considera antiséptico de vías urinarias.

Se calcula un periodo de degradación ambiental tan sólo de uno a tres días, por lo que su eficacia se basa en la destrucción inicial y no en un supuesto efecto residual; son en alto grado solubles, incluso en aguas con dureza extrema.

Los desinfectantes biodegradables a base de aleína/filiferinas y cítricos actúan sobre una amplia gama de microorganismos como:

Bacterias: *Staphylococcus* sp, *Pseudomonas* sp, *Escherichia coli*, *Proteus* sp, *Streptococcus* sp, *Salmonella* sp, *Shigella* sp y *Mycoplasma* sp.

Virus: Newcastle, Marek, de la influenza aviar y bronquitis infecciosa.

Hongos: *Trichophyton* sp, *Aspergillus* sp, *Fusarium* sp, *Penicillium* sp y dermatofitos.

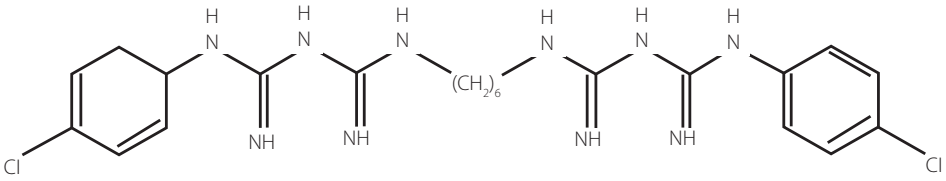
### *Precauciones de manejo*

Se recomienda mantener el envase cerrado, almacenarlo en un lugar seco, evitar su exposición a la luz solar directa y no mezclar con soluciones de cloro en concentraciones mayores a 8 ppm.

## ❒ Clorhexidina

Es una biguanidina catiónica con una gran actividad antibacteriana. Se utiliza como antiséptico para aplicación tópica, y como preservativo farmacológico, en particular en soluciones oftalmológicas y como desinfectante para superficies inanimadas.

Fórmula estructural de la clorhexidina




Es una base fuerte, prácticamente insoluble en agua, aunque la solubilidad puede variar dependiendo de la sal de que se trate (clorhexidina base, diacetato, dibromuro, dihidrocloruro, dinitrato, sulfato o carbonato). Es muy soluble en alcohol, incolora, inodora y con sabor amargo. Las soluciones acuosas de clorhexidina son estables en pH de 5 a 8; su actividad antimicrobiana es pH-dependiente, y el rango óptimo de ésta se encuentra entre 5.5 y 7, que corresponde al de las superficies corporales. Es compatible con otras sustancias catiónicas como los cuaternarios de amonio, e incompatible con aniones orgánicos como los jabones y alginatos. Las soluciones diluidas de clorhexidina (<1.0% p/v) se pueden esterilizar en autoclave a 115°C durante 30 minutos o con una temperatura de 121 a 123°C durante 15 minutos. Las soluciones con más de 1% de clorhexidina pueden formar residuos insolubles.

### *Mecanismo de acción*

A concentraciones más o menos bajas, la clorhexidina tiene acción bacteriostática, mientras que a concentraciones altas es bactericida. La efectividad de los niveles varía de acuerdo con cada patógeno.

El orden de acción es como sigue:

- Atracción rápida a la pared bacteriana y adsorción específica a ciertos compuestos fosfatos de la superficie bacteriana.
- Atracción hacia la membrana citoplasmática.
- Fuga de los componentes citoplasmáticos de bajo peso molecular (p. ej., iones de potasio), inhibición de enzimas unidas a la membrana citoplásmica, como el adenosil trifosfato.

Se informa también de la precipitación de componentes citoplásmicos por la formación de complejos con radicales fosfatados, como el adenosín trifosfato y ácidos nucleicos.

De manera característica, la superficie bacteriana tiene una carga negativa, la naturaleza de los grupos iónicos varía de acuerdo con las especies. Se ha demostrado que la clorhexidina neutraliza la carga de la bacteria, pero de manera reversible; este grado de neutralización original es proporcional a la concentración de clorhexidina, la que alcanza un equilibrio estable a los cinco minutos. La rápida atracción electrostática de las moléculas catiónicas de la clorhexidina, aunada a bacterias con cargas negativas, permite una tasa de muerte rápida. Se asume que la clorhexidina compite por los sitios negativos del peptidoglicano, y desplaza a los cationes metálicos.

### *Espectro antibacteriano*

Es eficaz contra la mayoría de las bacterias, dermatofitos, *Candida* sp y *Aspergillus* sp. A bajas concentraciones, la clorhexidina es esporicida e inhibe la germinación de las esporas bacterianas.

### *Actividad viricida*

La clorhexidina tiene muy buena actividad contra los virus de cubierta lipídica, como los virus respiratorios, Newcasttle, virus de la influenza, bronquitis infecciosa y herpes (Marek). No actúa contra bacteriófagos como el MS2 o K colífagos ni fago F116 de *Pseudomonas* sp. Para mecanismo de acción, véase el **cuadro 6.15**.

### *Eficacia*

El efecto antibacteriano inmediato de la clorhexidina sobrepasa al de preparaciones similares de yodopovidona, triclosán, hexaclorofeno o paraclorometaxilenol. Su inactivación en presencia de materia orgánica como sangre es poco importante. Tiene efecto fungicida y se le usa en heridas al 0.05%. Si las aves la ingieren —por ejemplo, en casos de micosis del buche— debe ser a diluciones de 0.0005% o menores.

### *Toxicología*

No se reconoce toxicidad sistémica transcutánea, pero puede inducir leve irritación en algunos individuos, e incluso dermatitis y urticaria. Concentraciones mayores al 2% de clorhexidina son tóxicas para el epitelio corneal y la conjuntiva, con daños que pueden ser permanentes. A concentraciones del 1% no causa retraso en la reparación del epitelio ocular, aunque puede provocar una ligera conjuntivitis. Concentraciones menores al 1% no causan lesiones en epitelios ni tienen

**Cuadro 6.15 Mecanismo de acción antibacterial de la clorhexidina**

| Tipo de microorganismo | Mecanismo de acción de la clorhexidina |
|---|---|
| Esporas bacterianas | No es esporicida, pero previene el desarrollo de esporas, inhibe la esporulación, pero no la germinación. |
| Micobacterias | Micobacteriostático (mecanismo desconocido), pero no bactericida. |
| Otras bacterias no esporuladas | Agente activo en membrana, causa lisis de protoplasto y esferoplasto; en altas concentraciones causa precipitación de las proteínas de ácido nucleicos; genera protoplastos y esferoplastos a partir de las bacterias. |
| Levaduras | Agente activo en membrana, causando lisis de protoplastos y salida de material intracelular; en altas concentraciones causa coagulación. |
| Virus | Poca actividad antiviral. Actúa sobre virus con cápside lipídica y más en el proceso de transducción. |

efectos tóxicos perceptibles. Sólo la ingestión de grandes cantidades de una solución al 20% de este agente puede inducir quemaduras esofágicas y gastritis. Puede haber hepatotoxicidad con el contacto crónico.

Además, se sabe de casos de dermatitis por contacto, y fotosensibilidad en 8% de los pacientes o trabajadores. Aunque raras, se pueden presentar reacciones anafilácticas y desórdenes del gusto, coloración en la lengua y los dientes cuando alcanza el epitelio oral. Durante más de 35 años, la clorhexidina se ha utilizado con amplia seguridad y con muy pocos reportes sobre efectos adversos. La ingestión accidental produce efectos agudos asociados con altas dosis. Tiene muy baja absorción por el TGI. No existe evidencia de carcinogenicidad ni de lesiones durante la recuperación de heridas por quemaduras o injertos. La clorhexidina es tóxica para el tejido nervioso y, por tanto, debe evitarse contacto con nervios y meninges.

La $LD_{50}$ oral es muy alta, dado que la clorhexidina se absorbe muy poco por el TGI y se excreta sin cambios en las heces. La administración por vía IV es más tóxica que la vía SC u oral, ya que los surfactantes suelen afectar el estroma de los eritrocitos.

#### *Tratamiento de la intoxicación*

Si se ingiere de manera accidental se recomiendan lavados gástricos dentro de la primera hora y beber leche, pues no es aconsejable el vómito. En general, no es necesaria la evaluación de perfiles hepáticos, excepto si el contacto ha sido prolongado. Se sugiere lavado prolongado de ojos en casos de contacto con soluciones concentradas y, por supuesto, atención oftalmológica.

## ❒ Virkon

Es una mezcla balanceda de compuestos oxidantes, surfactantes, ácidos orgánicos y un sistema buffer inorgánico, con un impacto ecológico mínimo.

#### *Mecanismo de acción*

Los estudios realizados revelan que oxida proteínas y otros componentes del citoplasma, lo que inhibe los sistemas enzimáticos. Altera la permeabilidad selectiva de la membrana.

#### *Indicaciones de uso*

Se presenta como polvo para diluir a razón de 10 g por litro de agua. La solución lograda es estable por siete días, pero se prefiere no preparar más de lo necesario; cuenta con un indicador de color que cuando se desvanece significa que ha perdido actividad. No es corrosivo. Es bastante seguro y provoca pocas reacciones cutáneas. No genera vapores peligrosos.

## ❑ Desinfección con una solución para el huevo en baño María

Este procedimiento se utiliza para destruir organismos patógenos como *Mycoplasma* sp, que pueden transmitirse a los huevos incubados. El procedimiento se debe realizar exactamente como se describe, y sólo en situaciones excepcionales.

La solución antibiótica puede encontrarse en las siguientes proporciones:

Sulfato de gentamicina: 1 g/2 litros de agua.
Tilosina: 1 g/litro de agua.
Enrofloxacina: 500 ppm.

Los huevos incubados deben lavarse con sumo cuidado, enjuagarse y desinfectarse antes de comenzar el tratamiento. Hecho lo anterior, los huevos son precalentados a 37.7°C de tres a seis horas e inmediatamente sumergidos en la solución antibiótica que, de manera previa, se ha enfriado a 15.5°C. Se dejan en esta solución durante 15 minutos antes de colocarse en la incubadora. La solución debe prepararse cada día y desechar la sobrante.

## ❑ Soluciones desinfectantes para reducir o eliminar organismos patógenos en agua y bebederos

*Para uso constante:*

Mezclar de 1 a 1.5 cucharadas (de 5 a 7 ml) de cloro blanqueador (hipoclorito de sodio), mínimamente cantidad entre 20 y 22 litros de agua de bebida.

Esta solución proporciona de 11 a 14 ppm de cloro para desinfección. Las aves no sufrirán daño al beber del agua, aunque pueden necesitar de un corto tiempo para acostumbrarse a su sabor. Se puede ofrecer primero una solución más diluida, con la mitad del cloro utilizado. Para obtener el mejor efecto se deben limpiar los bebederos cada día.

*Solución semanal de enjuague con desinfectante (prohibido beber)*

Disolver 30 g de cloro blanqueador en una cantidad de 23 a 30 litros de agua; remojar o exponer el equipo en la solución por lo menos una hora y después enjuagar con agua natural. Esta solución contiene el equivalente a 45 ppm de cloro. El procedimiento es más efectivo si se realiza cada semana. Recuerde, los desinfectantes de cloro son desactivados por la materia orgánica. Limpie bien todo el equipo antes de utilizar los enjuagues de solución de cloro.

## ❑ Evaluación de los desinfectantes

Antes de que se descubrieran las causas microbianas de la enfermedad se carecía de un método que permitiera evaluar la potencialidad de un desinfectante. Pero, en 1881, Koch llevó a cabo un expe-

rimento que le permitió comparar la actividad de varios desinfectantes. Para esto, usó porciones de hilo de seda que impregnaba con esporas de *Bacillus anthracis*, desecaba los filamentos y los sumergía en una solución del desinfectante en cuestión; después de cierto tiempo, los sacaba, eliminaba por lavado el exceso del desinfectante y más tarde introducía los filamentos en tubos con medio de cultivo para observar si tenía lugar el crecimiento. Después de probar cerca de 30 desinfectantes y antisépticos, concluyó que, en aquel entonces, el cloruro mercúrico era el más potente.

En 1889, Gepper confirmó las investigaciones de Koch, pero criticó y modificó sus métodos. Ocho años más tarde, en 1897, los alemanes Kröning y Paul publicaron un trabajo basado en consideraciones fisicoquímicas; describieron los métodos para el estudio cuantitativo de la desinfección y señalaron que por la acción de los desinfectantes sobre poblaciones bacterianas no todas las bacterias mueren de manera instantánea, sino que mueren a una tasa logarítmica, que además es directamente proporcional a la concentración del desinfectante, de tal manera que se obtiene un conjunto de curvas para las diferentes concentraciones a las que el desinfectante resulta eficaz. Por tanto —concluyeron—, no todas las bacterias son por igual sensibles al desinfectante; con relación al tiempo de desinfección, observaron que se requieren periodos determinados para que el germicida actúe. Sus investigaciones sirvieron para puntualizar que:

- Los estudios comparativos sobre la toxicidad de varias sustancias deben realizarse con concentraciones equimoleculares.
- La acción desinfectante de las sales metálicas depende no sólo de la concentración de la sal disuelta sino, también, de las propiedades específicas de ésta y del disolvente.
- Las soluciones metálicas, en las que la porción metálica es un ion complejo y la concentración de éste es muy pequeña, tienen escaso poder desinfectante.
- La acción de una sal metálica depende no sólo de la acción específica del ion metálico, sino de la unión y de la porción no disociada.
- Los compuestos halogenados de mercurio (incluyendo al tiocianato y cianato) actúan en proporción con su grado de disociación.
- El poder desinfectante de las soluciones acuosas de bicloruro mercúrico disminuye por la adición de compuestos halogenados de otros metales, o por el HCl.
- El poder desinfectante de las soluciones de nitrato, sulfato o acetato, aumenta de manera significativa por la adición de cantidades moderadas de NaCl.
- Los ácidos desinfectantes dependen del grado de disociación; por ello su actividad va en función de la concentración del ion hidrógeno en solución. Los aniones de los ácidos y las moléculas no disociadas de los ácidos como el fluorhídrico, nítrico y tricloracético muestran una toxicidad específica, que disminuye con el aumento de la dilución en comparación con la toxicidad del ion hidrógeno.
- Las bases de potasio, sodio, litio e hidróxido de amonio actúan en relación con su grado de disociación, en tal forma que su acción se debe a la concentración de iones hidróxido en la solución.

- La acción desinfectante de los halógenos cloro, bromo y yodo disminuye —de manera más rápida de lo que podría esperarse, de acuerdo con sus propiedades químicas— en relación con el aumento de su peso atómico.
- Los agentes oxidantes, el ácido nítrico, discrómico, clórico, persulfúrico y el permangánico desinfectan en grados que corresponden a sus posiciones en la serie electroquímica. El cloro no reacciona de acuerdo con esta relación, pero ejerce una fuerte actividad específica.
- La acción desinfectante de diversos agentes oxidantes aumenta de manera significativa por la adición de hidroácidos de halógenos (p. ej., permanganato de potasio + ácido clorhídrico).
- Se ha confirmado la observación de Scheurlen sobre las soluciones de fenol, en el sentido de que desinfectan mejor con la adición de sales.
- La acción desinfectante de las soluciones acuosas de nitrato de plata y de bicloruro mercúrico aumenta en forma importante por la adición de ciertas cantidades de alcohol etílico, alcohol metílico y acetona.
- El efecto desinfectante de las soluciones acuosas de fenol y formaldehído disminuye después de la adición de alcohol etílico y metílico.
- En general, la acción desinfectante de las sales metálicas es más débil en caldo, gelatina, líquidos orgánicos y en soluciones acuosas, que cuando se encuentran en agua pura. Quizá esta baja en la actividad se deba a una reducción en la concentración del ion metal en solución.

## ❑ Métodos del coeficiente fenol de la Asociación Oficial de Químicos Agrícolas

En 1903, Rideal y Walker introdujeron por primera vez en Gran Bretaña el método conocido como "determinación del coeficiente fenólico" para definir una cifra que expresara la eficacia de un desinfectante, comparada y probada en condiciones idénticas con la del fenol. Las muestras de prueba se diluyen y las diluciones se disponen en una serie decreciente de concentraciones aumentando las diluciones; a cada una de éstas, se agrega una cantidad específica de un microorganismo de prueba cultivado en caldo. Al final de periodos fijos, se transfiere a un medio nutritivo una pequeña cantidad de la mezcla desinfectante-microorganismo y se incuba a 37°C. La ausencia de crecimiento en el medio de cultivo indica que los microorganismos han muerto por la acción del desinfectante.

La mayor dilución (menor concentración) del desinfectante que mata en un periodo definido se divide entre la mayor dilución del fenol que mata en el mismo lapso, para encontrar la cifra que correlaciona al coeficiente fenólico.

A partir de 1903, el método de Rideal y Walker fue modificado en varias ocasiones a fin de mejorar la exactitud y adaptarlo a otras condiciones de operación. En este capítulo se mencionarán los aspectos generales del procedimiento adoptado en 1950 por la Asociación Oficial de Químicos Agrícolas (AOAC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, aplicable a desinfectantes que son miscibles con agua y que ejercen efectos bacteriostáticos que pueden ser neutralizados por uno de los tres medios de subcultivos que se indican.

### *Técnica*

Se prepara una solución-patrón del desinfectante al 1% que ha de ser probado (o cualquiera otra dilución conveniente, según la concentración letal convenida) en una probeta graduada con tapón. A partir de la solución-patrón se preparan diluciones finales directamente en tubos para medicamento y se elimina el exceso de más de 5 ml (la gama de diluciones debe comprender límites letales del desinfectante de cinco a 15 minutos y, para mayor exactitud, al mismo tiempo debe ser lo suficientemente estrecha). Se numeran los tubos de las diluciones 1:90 y 1:100; se colocan todos en baño María a 20°C y se mantienen en él durante cinco minutos. Después de cinco minutos de haber realizado la primera transferencia se inicia la segunda transferencia a cada uno de los tubos que correspondieron al periodo de 10 y cinco minutos. Luego se inicia el traslado al conjunto de tubos correspondiente al periodo de 15 minutos. Se agitan los tubos con cuidado, antes de tomar la asada para transferir al medio de subcultivo. Los subcultivos se incuban a 37°C durante 48 horas y se leen los resultados.

### *Cálculo*

El coeficiente fenol es el número obtenido por la división del valor numérico de la mayor dilución (denominador de la fracción que expresa la dilución) del desinfectante capaz de matar *Salmonella typhosa* en 10 minutos, pero no en minutos por la mayor dilución de fenol que muestra el mismo resultado.

Ejemplo: desinfectante a evaluar

| Dilución | 5 min | 10 min | 15 min |
|---|---|---|---|
| 1:200 | – | – | – |
| 1:225 | + | – | – |
| 1:250 | + | – | – |
| 1:275 | + | + | – |
| 1:300 | + | + | + |

La prueba sólo es satisfactoria cuando el control de fenol da uno de los siguientes resultados:

| Dilución | 5 min | 10 min | 15 min |
|---|---|---|---|
| 1:90 | + o – | + o – | – |
| 1:100 | + | + | + o – |

Por tanto: coeficiente fenol del desinfectante $= \frac{250}{90} = 2.7$

En la **figura 6.6** se esquematiza la forma como se realizan las pruebas para determinar el coeficiente fenólico de una sustancia y como referencia, en la **figura 6.7** se presenta el modo de determinar la concentración mínima inhibitoria de un desinfectante.

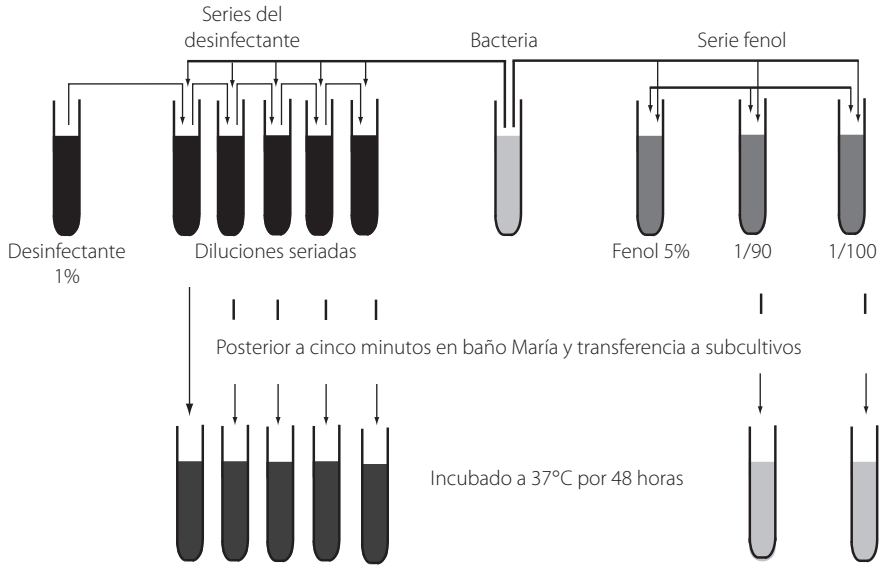



**Figura 6.6** Esquematización de la determinación del coeficiente fenólico.

## ❑ Procedimiento "Rodac"

En 1964, Hall y Harnett introdujeron el procedimiento "Rodac" para llevar a cabo el muestreo microbiológico en superficies, mismo que ofrece un medio rápido y más o menos exacto para evaluar la desinfección de cualquier tipo de superficies. Se emplean cajas desechables de plástico transparente con un diseño especial; el fondo cuadriculado de la caja se llena con el medio semisólido adecuado al propósito que se desea obtener para cultivo de bacterias, hongos, determinados géneros bacterianos,

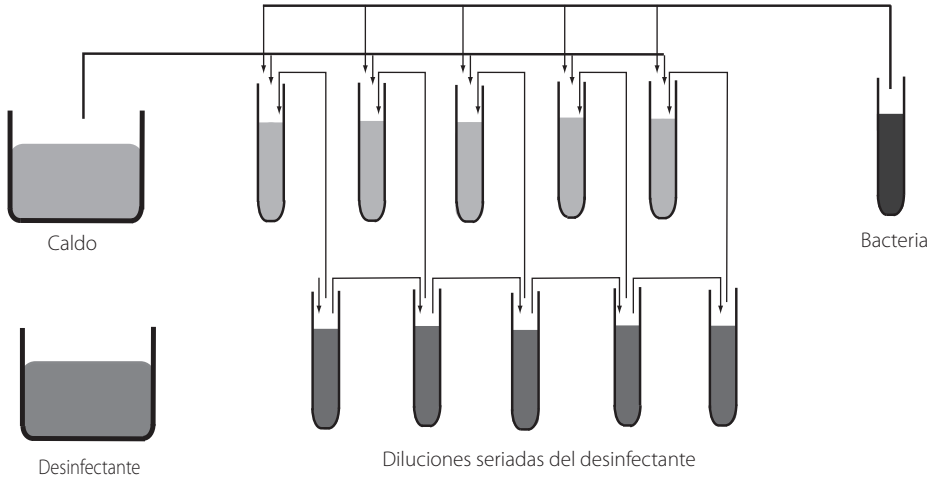



**Figura 6.7** Mecánica para determinación de la concentración mínima inhibitoria de un desinfectante.

etc. La superficie del medio, de 10 $cm^2$ es ligeramente convexa y para el muestreo se aplica con suavidad a la superficie; se tapa y se incuba en las condiciones pertinentes, realizándose después la observación y cuantificación de las colonias. Si el crecimiento es confluente y tiene más de 300 colonias, el área está muy contaminada y el desinfectante no es adecuado o la desinfección es incorrecta.

## ❑ Evaluación de la desinfección en la atmósfera de locales

Además del muestreo de superficies es conveniente realizar el muestreo de la atmósfera de locales cerrados donde se practicó la desinfección. Para este muestreo se han desarrollado varios métodos: el de Bourdillon y colaboradores (1948), de Decker y Wilson (1954), de Deker y colaboradores (1958), de Anderson (1958) y el del Servicio de Salud de Estados Unidos (1959). Uno de los procedimientos más simples se relaciona con la técnica Millipore (1965), donde el aire es aspirado dentro de un colector de cristal estéril que contiene 30 ml de un medio enriquecido y amortiguado con antiespumante. La aspiración se realiza durante 23 minutos (12.5 litros/min).

Por medio de filtración se captan los microorganismos y se mezclan con el líquido colector. Más tarde, en las condiciones adecuadas, se incuba el filtro y se procede a identificar y cuantificar los microorganismos presentes en su superficie, que reaccionan con los que están viables y presentes en la muestra de aire.

## ❑ Evaluación de la desinfección con muestreo microbiológico de superficies

### *Método del hisopo*

Es una de las técnicas más sencillas para realizar el muestreo microbiológico de superficies después de la aplicación de un desinfectante. Consiste en aplicar de manera repetida un hisopo de algodón estéril, ligeramente humedecido en caldo, sobre la superficie de muestreo comprendida dentro de una plantilla de 25 × 25 cm, para después sembrar con el hisopo un semisólido o líquido adecuado a los propósitos que se pretende obtener: aislamiento y diferenciación de bacterias aerobias, anaerobias, hongos, etc. Y, por último, se incuba en condiciones de temperatura, atmósfera y tiempo necesarios. Por lo general, el muestreo se lleva a cabo después de 30 minutos o más, luego de la aplicación del desinfectante; en ocasiones, para determinar la actividad residual, después del muestreo se introduce el hisopo en un neutralizador del desinfectante que se utilizó.

### *Métodos indirectos para evaluar la eficacia de la desinfección*

Es posible considerar los métodos microbiológicos que se practican con el propósito de saber si se han reducido o eliminado las poblaciones microbianas en determinado ambiente, con métodos indirectos, que se refieren a la determinación de la concentración óptima del germicida en el lugar a desinfectar; para ello se emplean indicadores químicos o físicos.

## ❑ Evaluación de la desinfección por compuestos cuaternarios de amonio

Entre 1962 y 1963, Kurn y colaboradores describieron una prueba de campo para determinar una concentración de 200 ppm de cloruro de benzalconio, mediante el empleo de una pastilla del indicador azul de bromofenol y anaranjado de metilo. Si la concentración reacciona con la indicada, aparece un color verde en el agua que contiene la pastilla.

## ❑ Evaluación de la desinfección por óxido de etileno

El método desarrollado por Royce y Bowler (1959) usa un reactivo con un indicador de pH contenido en una bolsa de plástico; si la concentración del gas es la correcta y el tiempo el indicado, se suscita una reacción que produce un compuesto alcalino que se manifiesta por el cambio de color del indicador. La rapidez es la ventaja de este método.

## ❑ Evaluación de la desinfección por agentes viricidas

En 1956, Klein señaló la posibilidad de establecer un procedimiento general para evaluar la eficacia de un desinfectante viricida, parecido a la prueba del coeficiente fenol. Ocho años más tarde, en 1964, Lorenz y Jann desarrollaron un método para probar la eficacia de agentes viricidas contra el virus de la enfermedad de Newcastle. En tanto, Klein y De Forest (1963), Armstrong y Froelich (1964) y Klein (1965) describieron varios procedimientos para evaluar la desinfección de virus, empleando cultivos de tejidos.

### *Método de formación de placas*

En 1965, Sykes elaboró un método que usa la formación de placas. Consiste en infectar un cultivo celular en placa con el virus de prueba para, después, aplicar pequeños discos de papel filtro impregnados con el viricida; se incuba, se quitan los discos y el medio se tiñe para observar si hay supresión de placas y toxicidad. Este método consiste en agregar 0.1 ml de la suspensión de virus de prueba a 0.9 ml del viricida diluido en agua estéril, dejándolo 10 minutos a la temperatura ambiental. Se preparan diluciones dobles decimales en caldo de la mezcla virus-viricida, hasta el título del punto final del virus; al mismo tiempo se preparan controles con diluciones del virus no tratado. Ya que el viricida puede ser tóxico para las células de cultivo de tejidos, la inactivación viral se determina empezando con la dilución 1:100 de la mezcla virus-viricida. Se inocula 0.1 ml de cada una de las diluciones (de 10 a 3, 10 a 7 o 10 a 8) en la cavidad alantoidea de cinco embriones de pollo de 10 días de edad, para determinar la inactivación del virus de la influenza. La presencia de este virus se detecta en el líquido alantoideo después de la incubación de los embriones durante 40 horas a 37°C, mediante la prueba de la hemaglutinación.

Cada una de las otras diluciones virales se prueban en tres cultivos de células HeLa. Después de incubar a 37°C, de 4 a 7 días, se observan las células para determinar el efecto citopatológico característico de los virus.

## ❑ Pruebas para la evaluación de fungicidas

En 1933, Emmons desarrolló un procedimiento para evaluar la eficacia de los fungicidas, tomando como microorganismos de prueba al hongo *Trichophyton interdigitale* (cepa ATTC No. 640). Éste fue una adaptación de la prueba para determinar el coeficiente fenol. El método original de Emmons fue modificado y, en 1965, adoptado por la AOAQ como un método oficial para evaluar fungicidas y, en sus aspectos generales, se indica:

- Como hongo de prueba se emplea una suspensión conidia de *T. interdigitale* con cinco millones de conidias/ml.
- Se prepara una serie de diluciones a partir de una solución patrón del fungicida al 1%, se colocan 5 m por tubo y se realizan diluciones de fenol al 1:45 y 1:60.
- Todos los tubos se colocan en baño María a 20°C, con intervalos de 30 segundos se agregan 0.5 ml de la suspensión conidial a cada uno de los tubos y se agita.
- Después de 5, 10 y 15 minutos de exposición al fungicida, con un asa de 4 mm de D se toma una gota de la mezcla fungicida-hongo y fenol-hongo y se siembran en tubos que contienen 10 ml de caldo glucosado.
- Se incuban los tubos a 25 a 30°C y a los 10 días se leen los resultados, determinándose el coeficiente fenol del fungicida. En general, la mayor dilución que mata las esporas en 10 minutos es la mayor dilución que desinfecta superficies inertes contaminadas con hongos patógenos. *Trichophyton interdigitale* sobrevive durante 10 minutos a 20°C a la dilución de fenol 1:60, pero no a la dilución 1:45 del mismo desinfectante.

## ❑ Evaluación del proceso de esterilización en autoclave mediante el uso de bioindicadores

En 1881, Koch fue el primero en recomendar el empleo de bioindicadores para evaluar la esterilización mediante el uso de esporas de *Bacillus anthracis*; posteriormente, para el mismo propósito, se han usado esporas de bacterias aerobias y anaerobias, con un punto térmico de muerte definido [Brewer y colaboradores (1956, 1961), Fields y Findley (1963), Wang y colaboradores (1964) y Thompson y Thames (1967)].

En 1920, Donk utilizaba sobre todo las esporas de *Bacillus stearotermophillus* (cepa ATCC 7953), microorganismo no patógeno que crece a una temperatura de 67 a 75°C, cuyas esporas tienen un punto térmico de muerte de 121°C a 15 lb durante 15 minutos, coincidente con las condiciones normales de operación del autoclave común.

Para la prueba se usan suspensiones de *B. stearotermophilus* en caldo nutritivo con carbohidratos y un indicador de pH contenidas en ampolletas de vidrio. Se emplean dos de éstas, de 250 ml, para autoclaves que se colocan en la parte inferior y media, dentro de un frasco.

Después de terminar el proceso de esterilización se incuban las ampolletas Sterikon (Sterikon de E. Merck) a 55°C, por lo menos durante 24 horas, junto con una ampolleta de control.

Si el proceso de esterilización es correcto, las ampolletas no mostrarán cambio; si con las ampolletas Sterikon hay sobrecalentamiento, se observa un cambio de color violeta claro o violeta oscuro. En caso de una esterilización incorrecta, después de la incubación del contenido de las ampolletas aparece un aspecto turbio y un color amarillo por el viraje del indicador, debido a la utilización de azúcar por el desarrollo del bacilo; un aspecto exactamente igual presenta el contenido de la ampolleta control.

En condiciones de campo se requiere un método simple y confiable de muestreo de superficies, aire e instalaciones para evaluar si los patógenos específicos sobrevivieron o cuál es la carga bacteriana o micótica que subsiste después de una desinfección o durante la crianza de los animales. De manera adicional se pueden tener animales "testigo", en los que se buscarán los patógenos, además de determinar los seroperfiles en los casos correspondientes.

A pesar de seguir con detalle las normas de muestreo de una superficie, ya sea con placas de contacto, cintas adhesivas, hisopos con barrido, esponjas, etc., siempre habrá notables diferencias entre técnicos y laboratorios. Por tanto, se recomienda seguir un riguroso protocolo de toma de muestras y análisis bacteriológicos y tener la precaución debida para no llegar a conclusiones con muestras individuales o al comparar los resultados entre granjas. Una vez que los animales están dentro de la explotación, la única forma de abatir la carga microbiana es a través de la constante desinfección de las instalaciones con productos no tóxicos y con medidas de bioseguridad y manejo.

## ❑ Rotación de los desinfectantes

La resistencia microbiana a los desinfectantes es un tema que ha merecido investigaciones diversas desde por lo menos los años de 1960, y a pesar de que se han mejorado los espectros y reducido las toxicidades, aún existen en el mercado muchos desinfectantes que se ajustan a cada necesidad de desinfección, higienización o sanitización, procurando un efecto definido contra los microorganismos e inocuidad para el hombre, los animales y el ambiente. Para mantener la inocuidad relativa hacia el medio, el usuario no debe aumentar las concentraciones de los productos a su criterio pues esto, además, no siempre proporciona mejores resultados. Igual sucede cuando, en pos de un ahorro mal entendido, se baja la concentración a la que debe usarse un desinfectante, aunque se pierda la eficacia buscada. A continuación se subrayan algunos factores que contribuyen a reducir la eficacia de los desinfectantes y que, en un momento dado, pueden facilitar el surgimiento de resistencias y, por ende, justifican la elección de alternativas al desinfectante en uso:

– Disminución de la temperatura. Se sabe que las bajas temperaturas favorecen la aparición de resistencia bacteriana, por decremento de la actividad del formol o formalina. Si se eleva la concentración de formalina o se aumenta la frecuencia de aplicaciones, aumentan de modo coincidente la presentación de problemas respiratorios. El frío limita la solubilidad y adecuada dispersión de fenoles y cresoles y da lugar a superficies irregularmente tratadas, con riesgo de constituirse en reservorios de gérmenes patógenos. A temperatura ambiental, el fenol no es esporicida. Tampoco ataca el virus de la enfermedad de Gumboro.

- El pH de la superficie a desinfectar. Este aspecto es importante, ya que el yodo y derivados, los ácidos orgánicos y fenoles ácidos trabajan mejor en pH ácidos. En contraste, los cuaternarios de amonio (con NaOH al 0.05%, para lograr un pH 12 y controlar al virus de la enfermedad de Gumboro) funcionan mejor en pH alcalino. El glutaraldehído actúa mejor en pH alcalinos y aun mejor si se le combina con agentes tensoactivos.
- Calidad del agua. Las aguas duras disminuyen la eficacia de casi todos los desinfectantes, en especial de los yodóforos, los ácidos orgánicos, los cloros y los cuaternarios de amonios, pues pese a ser sustancias alcalinas, se dificulta su solubilidad.
- Interacciones. No combinar jabones normales con cuaternarios de amonio, pues se inactivan.
- Presencia de materia orgánica. La materia orgánica afecta a muchos desinfectantes, en especial a los clorados, seguidos de los yodóforos y de los cuaternarios de amonio. Los fenoles sintéticos son más resistentes a ella.
- Tiempo. Los virus desnudos (p. ej., enterovirus y adenovirus) son muy resistentes a los desinfectantes y su contacto ideal con los mejores viricidas debe estar cercano a la hora.

## ❑ Desinfección de huevo en incubadora

El objetivo es, por supuesto, reducir la carga microbiana en el huevo y en las instalaciones a fin de aumentar la viabilidad y porcentaje de pollitos nacidos. La contaminación del huevo por microorganismos puede causar muerte embrionaria, además de propiciar el nacimiento de pollitos débiles o con alta mortalidad y/o con deficiencias de crecimiento. Por ello, los huevos deben tratarse tan pronto como son recolectados del nido para evitar o abatir la contaminación.

## ❑ Facilidad de uso e impacto ambiental

En la actualidad existen estudios que han evaluado el uso de diferentes desinfectantes considerando, además, su facilidad de uso, impacto ambiental y precauciones que deben tomarse al empleárseles. El impacto ambiental se evaluó tomando en cuenta residuos tóxicos, precauciones necesarias al ser utilizados y facilidad de preparación, mientras que los riesgos de salud se ponderaron con base en factores como: contacto directo (piel, ojos, inhalación o ingestión), carciogenicidad, mutagenicidad y efectos tóxicos en la reproducción. La evaluación de los productos también incluyó su compatibilidad con otras sustancias, estabilidad, efectos corrosivos y su potencialidad inflamable.

Entre los productos evaluados están: el ozono, los cuaternarios de amonio, los yoduros, los fenoles, diversas formas de clorados, aldehídos, alcoholes, ácidos y varias combinaciones. También se incluyeron: formaldehído, peróxido de hidrógeno, cítricos naturales y filiferinas/aleína. Destacan los cuaternarios de amonio de cuarta generación, la filiferina/aleína y los cítricos como los productos que se aplican con mayor facilidad y con menos impacto ambiental. En tanto, los derivados del cloro, incluyendo el blanqueador casero, el peróxido y el ozono fueron considerados como deficientes en su actuar antibacteriano.

La mayoría de los productos mencionados requiere el uso de equipo de protección al momento de aplicarse, a fin de evitar entrar en contacto directo con ellos o inhalarlos. Los más peligrosos para mucosas, piel y aparato respiratorio del ser humano fueron el hipoclorito, el formaldehído solo o como gas con permanganato de potasio, el glutaraldehído y el ozono.

## ❑ Efectividad contra microorganismos

La mayoría de los desinfectantes redujeron la carga microbiana de manera significativa, excepto los cuaternarios de amonio de primera generación, productos a base de ácido salicílico, dióxido de cloro y aceites como el mentol y eucalipto, y el ozono. El dióxido de cloro reacciona con la proteína de la cutícula del cascarón, lo que neutraliza sus efectos.

Algunos cítricos se vuelven ineficaces si se almacenan por siete días o más. Los compuestos que contienen fenol o fenoles sintéticos son más efectivos si se les añade también ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

## ❑ Efecto en los embriones

Algunos compuestos causan mortalidad embrionaria y una baja en el número de pollitos viables. La combinación de ácidos orgánicos con peróxidos y otros compuestos biocidas orgánicos, así como los cuaternarios de amonio, más agentes tensoactivos, los detergentes aniónicos en general, y en sí cualquier compuesto que contengan EDTA disminuye el número de pollitos viables entre un 11 y 26%.

## ❑ Uso de luz ultravioleta (UV) y filtración de aire

La exposición de los huevos a luz ultravioleta (254 nm) por uno, tres o cinco minutos tiene un efecto de protección moderado; de hecho, para reducir la carga bacteriana resulta más eficaz sumergir los huevos en una solución de formalina al 1% por uno, cinco o 10 minutos. Los huevos tratados con luz UV presentan disminución de humedad, pero esto no parece afectar la tasa de pollitos nacidos. Ahora bien, cuando se combina la luz UV con otro desinfectante, los resultados pueden ser notables. Por ejemplo, los huevos tratados con formalina, y más tarde con luz UV en un sistema con filtros de aire, tuvieron una cuenta bacteriana más baja que huevos con los sistemas mencionados por separado pero, lo más importante: la mortalidad embrionaria tardía se redujo en un 30% con respecto a los controles.

### *Tiempo de desinfección*

Es evidente que si se previene la contaminación, la desinfección del huevo generará mejores resultados en viabilidad y limpieza del producto y aunque la eficacia de la desinfección depende en gran

medida del tipo de microorganismos presentes, la premura con la que los huevos sean desinfectados resulta esencial para manejar cifras productivas en incubadoras. Por ejemplo, en un ensayo se observó que los huevos cuyos cascarones fueron inoculados con una variedad de *Salmonella* sp, para después ser tratados con varios desinfectantes a uno y cinco minutos, cuatro o 24 horas después de la inoculación, presentaron 77, 64, 45 y 10% de reducción en huevos contaminados, respectivamente. Esto es, si la desinfección es casi inmediata, la viabilidad y descontaminación son más eficientes.

Por otro lado, la forma más eficiente de desinfectar sigue siendo la inmersión; resulta superior a los sistemas de aerosol o rocío e incluso mejor que las espumas y gases.

## Lecturas recomendadas


Adler, Henry E. Guide for Use of Disinfectants, Sanitizers, Broiler Industry, January 1981; p. 104.

Bryant, Everett S. Sanitation Pays, Poultry Digest, April 1983; p. 182.

Buhr RJ, JM Mauldin, JS Bailey, *et al*. Hatchability of sanitized nest clean and dirty broiler hatching eggs. Poultry Science 72, 1993; (Supp. 1):157.

Cox NA and JS Bailey. Effect of chemical treatments to eliminate *Salmonella* on hatching eggs. Poultry Science 70, 1991; (Supp. 1):154.

Cox NA and JS Bailey. Efficacy of various chemical treatments over time to eliminate *Salmonella* on hatching eggs. Poultry Science 70, 1991; (Supp. 1):31.

Graves Robert E. Cleaning and Disinfecting Problems in Cage Layer Houses, Paper No. NAR85-409, The Pennsylvania State University, August, 1985.

Graves Robert E. Constructing Cage Layer Houses for Cleaning Ease, Special Circular 318, The Pennsylvania State University Cooperative Extension Service, 1986.

Harvey RB, JC Fowler and FD Thornberry. Proper Sanitation of Broiler and Pullet Houses, Fact Sheet Publication No. L1653, Texas Agricultural Extension Service.

McMillan Richard. Sanitizing Water Lines in Poultry Houses, Poultry Digest, June 1983; p. 276.

Meyerholz G, JM Gaskin. Selection and Use of Disinfectants in Disease Prevention, Pork Industry Handbook, 1980.

Parchad VR, Ahmad N, Chopra G. Deterioration of poultry farm environment by commensal rodents and their control, International Biodeterioration, Volume 23, Issue 1, 1987; pp. 29-46.

Scott TA, 1993. The effect of UV-light and air filtering system on embryo viability and microorganism load on the egg shell. Journal of Applied Poultry Research 2:19-25.

Scott TA and C. Swetnam. Screening sanitizing agents and methods of application for hatching eggs. I. Environmental and user friendliness. Journal of Applied Poultry Research, 1993; 2:1-6.

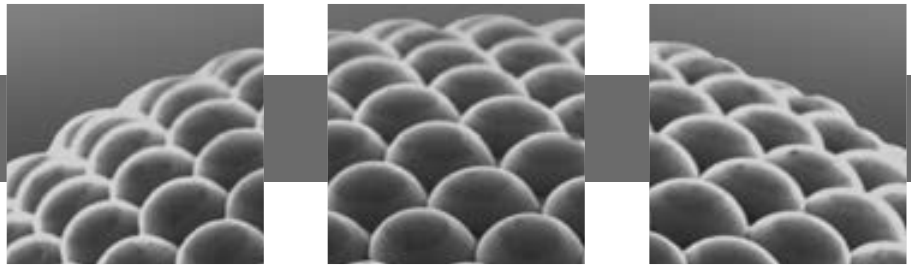
Scott TA and C. Swetnam. Screening sanitizing agents and methods of application for hatching eggs. II. Effectiveness against microorganisms on the egg shell. Journal of Applied Poultry Research, 1993; 2:7-11.

Scott TA, C. Swetnam and R. Kinsman. Screening sanitizing agents and methods of application for hatching eggs. III. Effect of concentration and exposure time on embryo viability. Journal of Applied Poultry Research, 1993; 2:12-18.

Wooding N. Henry. Bacterial Treatment of Farm Water Supplies, Agricultural Engineering Fact Sheet SW7, The Pennsylvania State University Cooperative Extension Service.

Wooding N. Henry. How to Disinfect a Water System, Agricultural Engineering Fact Sheet SW4, The Pennsylvania State University Cooperative Extension Service.

# Capítulo 7



# Agua y medicación en la industria avícola

## Introducción

Toda actividad agropecuaria, incluyendo la avicultura, consume la mayor cantidad de agua en el planeta; tan sólo en México la agricultura y la ganadería hacen uso del 77% del líquido y en el mundo estas actividades requieren el 70% del agua potable disponible. De ésta, 57% se pierde o desperdicia por métodos o infraestructura ineficientes, lo que obliga a reflexionar sobre la gran responsabilidad que tienen las personas vinculadas con la agricultura y la ganadería en el cuidado del agua y su aprovechamiento racional.

Dentro de la industria avícola en México, los usos que se le dan al agua se resumen de la siguiente manera:

- Como nutrimento y medio para dispersar muchos constituyentes presentes en los alimentos.
- Como vehículo para la administración de vacunas, vitaminas, minerales, electrólitos, pigmentos y antibióticos.
- Para limpieza.

El agua, tanto para beber como para limpieza, es uno de los principales insumos de la industria avícola y, a pesar de su importancia, es poco lo que se le ha estudiado respecto al papel que desempeña en la avicultura. El uso de agua de calidad se ve reflejado en la salud y la productividad de las parvadas. Sólo por mencionar algunos ejemplos se dirá que el agua sirve como medio de transporte de nutrientes y desechos en el organismo; es vehículo de las hormonas y otros mensajeros químicos, llevándolos de sus sitios de producción a sus sitios blanco; actúa como lubricante en las articulaciones; es componente esencial del equilibrio ácido-básico y el balance osmótico; funciona como disolvente universal en el organismo, siendo pocas las sustancias que no son solubles en ella; participa en reacciones químicas, las cuales forman dentro de sus productos resultantes una molécula de agua.

El agua posee un elevado calor específico y requiere mayor energía para elevar su temperatura en comparación con la mayoría de los líquidos, eliminando mucha energía al enfriarse. Estas propiedades le permiten jugar un papel primordial en el control térmico de los animales. Además, un aumento de la temperatura del agua disminuye su tensión superficial y su viscosidad, facilitando una serie de reacciones que permiten un funcionamiento óptimo del sistema inmunológico. En los diversos recorridos del agua se modifica su composición al incorporársele elementos orgánicos e inorgánicos que se encuentran en la superficie y el subsuelo; muchos de ellos son dañinos para la salud del hombre y, en ocasiones, para algunos animales domésticos. Las condiciones climáticas, geográficas, geológicas, estacionales y las prácticas de manejo pueden afectar la calidad del agua que surte una granja.

## ❒ Importancia del agua para el ave

Para el ave recién nacida el agua representa en promedio entre el 75 y 85% de su peso corporal; durante el proceso de maduración disminuye al 55% en hembras y 61% en machos; mientras en el huevo constituye cerca del 65% de su peso. El agua corporal está sujeta a un balance metabólico como cualquier otro nutriente, con ingresos y pérdidas, alcanzando un equilibrio que, al romperse, produce un cuadro patológico. En el ave joven este balance es positivo, dado que se requiere agua para la formación de tejidos y reacciones metabólicas durante el crecimiento. Así, los pollos deben tener una fuente constante de agua limpia y fresca que garantice su óptimo crecimiento y máxima eficiencia en la conversión alimenticia. Un ejemplo de la importancia del agua en las aves es el siguiente: una gallina sobrevive aun si pierde el 98% de su grasa o el 50% de su proteína corporal, pero muere si pierde el 20% de agua corporal. La pérdida de agua se da a través de las heces, orina, secreciones nasales y por la respiración. Esta última es de gran importancia porque de ella depende el control de la temperatura corporal. De igual manera, la eliminación del agua varía en función al líquido ingerido, edad y hasta fin zootécnico, p. ej., los pollos de engorda producen heces con 60 y 70% de agua, mientras que las gallinas de postura contienen 75%.

Es evidente que entre las causas más comunes de pérdida excesiva de agua estén las enteritis, las diarreas y cuadros de coccidiosis, sobre todo en aves en crecimiento y en estrés calórico.

## ❑ Consumo de agua en aves

El agua no suele incluirse en los requerimientos nutricionales, pero no cabe duda que es un componente esencial y por ende sujeto a que se establezcan niveles mínimos de consumo. Las demandas de agua se llenan en forma primaria por consumo voluntario. La cantidad de agua ingerida es mayor a la de cualquier otro nutriente y varía dependiendo de diversos factores, entre los que se encuentran:

*Temperatura ambiental:* se ha estimado un incremento en el consumo de agua, en promedio, de 7 y 9% por cada grado Celsius de aumento en la temperatura ambiental a partir de los 21°C. Las gallinas de postura pueden aumentar su consumo de agua de 150 a 300 ml cuando se incrementa la temperatura de 21 a 32°C. En condiciones normales se habla de un consumo aproximado de agua dos veces la cantidad de alimento ingerido, pero en ambientes cálidos la proporción aumenta a ocho veces o más. Por el contrario, el frío reduce el consumo de agua, aunque no se ha definido en qué proporción. En climas templados las necesidades de agua en las aves se satisfacen con las siguientes proporciones:

- El 76% se cubre con el agua de bebida.
- Del 6 al 10% del agua se consume con el alimento.
- El 14 a 18% corresponde a agua metabólica, producto final de la oxidación de carbohidratos, grasas y proteínas.

*Edad del ave:* se han desarrollado diferentes fórmulas para calcular el consumo de agua, considerando la edad. A continuación se menciona un ejemplo:

Cantidad de agua por pollo al día = edad en días × 5.28 ml/.

En esta fórmula, se ajusta este valor en los meses fríos, con el coeficiente de 5.1 ml/día y de 5.7 ml/día en meses cálidos.

Diversos autores han intentado establecer un consumo promedio. En el **cuadro 7.1** se resumen los rangos de consumo relacionados con la edad del pollo y tres temperaturas ambientales. Lo mejor es, sin embargo, calcular el consumo de la parvada bajo las condiciones de manejo de cada granja. Esto podrá volverse una variable de gran utilidad para estimar la salud de la parvada y el éxito de diversos tratamientos.

*Estado de salud:* los procesos febriles y las diversas patologías clínicas y subclínicas, que pudieran presentarse en la parvada afectan el consumo de agua. Se ha demostrado que los pollos sometidos a estrés calórico lo resisten mejor, cuando aumentan su consumo de agua; por el contrario, al disminuirlo en 20%, se reduce la eficiencia alimenticia y hay retraso en el crecimiento. La privación prolongada de agua en pollitos causa nefrosis, policitemia y resequedad en la piel de las patas. En gallinas, la misma situación genera necrosis de los ovarios, proventriculitis, nefrosis, disminución del tamaño de los huevos, así como del grosor y densidad del cascarón.

*Consumo y tipo de alimento:* de manera pragmática se calcula el consumo de agua con base en la relación agua-alimento y se ha manejado que las aves ingieren el doble de agua que de alimento. Sin embargo, este hecho debe ajustarse cuando hay cambios en la temperatura o bien de acuerdo con la edad del ave. (Véanse cuadros 7.1 y **7.2**.)

**Cuadro 7.1 Consumo de agua de aves de diferentes edades y que se encuentran en ambientes con diferentes temperaturas**

| Edad (semanas) | Promedio de consumo en mililitros cuando la temperatura es de 21°C | Promedio de consumo en mililitros cuando la temperatura es de 32°C | Promedio de consumo en mililitros cuando la temperatura es de 38°C |
|---|---|---|---|
| 1 | 30.93 | 68.5 | 82 |
| 2 | 63.8 | 152 | 217.5 |
| 3 | 99.68 | 248.5 | 364 |
| 4 | 139.38 | 325 | 477.5 |
| 5 | 178.47 | 396.5 | 590.5 |
| 6 | 218.46 | 448 | 673 |
| 7 | 254.43 | 488.5 | 734.5 |
| 8 | 291.46 | 511 | 768.5 |
| 9 | 228.56 | 575 | 705 |
| 10 | 270.7 | 600 | 737 |

Elaborado con datos de Quintana (1999), NRC (1994), North *et al.* (2002), Scott *et al.* (1982).

En condiciones óptimas el pollo en iniciación consume de 2 a 2.5 mililitros de agua por gramo de alimento y en aves de postura en crecimiento de 1.5 a 2.9 mililitros de agua por gramo de alimento.

Se asumía que en el pollo de engorda y aves de postura, las dietas húmedas mejoraban el consumo de alimento y en general los parámetros productivos, pero el resultado de investigaciones a este respecto son desfavorables, debido a que se ha demostrado que este tipo de alimento empeora el índice de conversión por la baja ingestión de agua. El aumento en el peso por dietas húmedas se debe al incremento en depósitos —en particular— de grasa en hígado, molleja, buche e intestino.

*Bebederos:* existen una gran variedad de bebederos cuya elección es crucial para que el agua llegue de forma óptima a las aves. En la presente edición sólo se hace referencia al manejo adecuado de los sistemas de distribución de agua y a cómo su buen funcionamiento impacta en el desarrollo redituable de la parvada.

**Cuadro 7.2 Influencia de la temperatura en el consumo de alimento y agua**

| Temperatura ambiental (°C) | Relación de consumo (agua: alimento) |
|---|---|
| –7 | 1.5:1 |
| 4 | 1.7:1 |
| 20 | 2:1 |
| 26 | 2.5:1 |
| 37 | 5:1 |

### *Comportamiento*

Para aprovechar al máximo el agua es necesario tomar en cuenta algunos aspectos sobre el comportamiento del ave respecto al consumo de agua. A diferencia de otras especies, las aves no succionan, obtienen el agua picoteando, al echar la cabeza atrás, dejan escurrir su agua por el esófago y la cantidad que obtienen es relativamente poca. Se mantiene en el bebedero por no más de dos minutos y regresa a él durante varias ocasiones al día. Las aves prefieren comer y beber cuando otras aves se encuentran en los comederos y bebederos (facilitación social), y es raro que un ave solitaria se acerque al bebedero.

*Programas de iluminación:* la luz es un factor ambiental que afecta el consumo de agua en el ave. Durante el día pueden presentarse dos picos de consumo de agua; uno al amanecer (alba) y otro antes de anochecer. Este hecho, aunque parezca predecible u obvio, es de suma importancia cuando se requiere de la medicación oral ya que es de suponerse que el consumo, tanto de agua como de alimento disminuye, y con ello, las concentraciones plasmáticas de los fármacos proporcionados por vía oral. Las aves se anticipan a los periodos de oscuridad aumentando su consumo de agua.

### *Pérdida de agua*

Cuando se realicen estudios de consumo de agua es importante hacer énfasis en la diferencia entre "agua consumida" y "agua desaparecida", ya que en bebederos abiertos puede haber 30% de evaporación. El goteo y las salpicaduras son pérdidas que contribuyen al agua desaparecida. Es recomendable contar con un medidor de agua a la entrada de cada caseta y otro a la entrada del tanque de agua, lo que permitirá conocer la cantidad que bebe por día la parvada y una reducción puede tomarse como indicadora temprana de estrés o enfermedad, al tiempo que llega a indicar si la calidad del alimento es óptima. Por el contrario, descartando una fuga, un aumento se asocia con temperaturas altas en la caseta. Las fugas en los bebederos generan un exceso de humedad alrededor de ellos, que aumenta el riesgo de enfermedades, como coccidiosis y otras enteritis e, incluso, pododermatitis. En la época de frío el agua derramada tarda en evaporarse de las camas fomentando la liberación de amoniaco. En conjunto esto crea un ambiente inadecuado para las vías respiratorias y el sistema digestivo y aumentan los costos por tratamiento, amén de que disminuye el rendimiento de las parvadas. Por el contrario en meses más calientes se debe cuidar la calidad del agua y aumentar la presión, para así obtener una mayor cantidad de agua de bebida que propicia altos parámetros productivos.

Como se aprecia, el consumo de agua se modifica por diferentes factores que pueden ser indicativos de algún problema de salud o bien, por fallas en el manejo; los cuales son corregibles con facilidad. En el **cuadro 7.3** se resumen los principales factores que afectan el consumo de agua en las aves.

**Cuadro 7.3 Factores que afectan el consumo de agua en las aves**

| Causas | Efectos |
|---|---|
| Aumento de temperatura ambiental (más de 25 grados) | El pollo empieza a jadear<br>Aumenta evaporación de agua y necesidad de consumir más agua y menos alimento |
| Aumento de temperatura del agua | Aumentan la excreción de agua por orina y aumenta la humedad de las camas.<br>Aumenta el consumo al 100%<br>Disminuye el consumo en pollos pero aumenta el consumo y producción en gallinas en climas muy fríos |
| Dietas con niveles altos de cloruro de sodio, potasio, lactosa, proteína, fibra y aditivos | Aumenta consumo de agua<br>Hay reducción de la grasa abdominal (en caso del NaCl) |
| Coccidiosis y bronquitis | Disminuye consumo de alimento y agua |
| Restricción de alimento | Aumenta consumo de agua por ocio |
| Niveles altos de proteína en la dieta | Aumenta consumo de agua y disminuye grasa abdominal |
| Alimento comercial en migajas | Los primeros 19 días favorecen un mayor consumo de agua con respecto al alimento en polvo |
| Estrés por calor | Aumenta el consumo de agua |
| Coccidiostatos (p. ej., ionóforos) | Aumentan el consumo de agua en los primeros 21 días y aumento en las camas húmedas |

Elaborado con dato de Pontes *et al.* (1995)., UNAM (1996), Pesti (1985), Quintana (1999), NRC (1994) y North *et al.* (2002).

## ❑ Calidad del agua

Se ha dicho que el agua es un recurso relativamente disponible en todo momento, a un precio muy económico, y que el factor limitante en una explotación es su calidad y no su disponibilidad. Una vez que el productor ha invertido en aves de genética valiosas, se debe procurar proporcionarles un ambiente adecuado, dieta balanceada y agua de calidad para que se desarrollen de forma óptima. Amén de los costos por problemas de salud y mortalidad, se ha calculado que el agua de mala calidad induce pérdidas del 30 al 100% en los costos de medicación por reducción de la disponibilidad del principio activo.

Para evaluar la calidad del agua se toman en cuenta sus características físicas, químicas y microbiológicas; no existe un nivel de calidad del agua admitido a escala mundial para la avicultura; sin embargo, es de suponerse que difiere de la asignada al consumo humano e incluso de la utilizada para riego. Es claro que la salud de las aves puede verse afectada por ingerir agua de mala calidad, la cual está ligada a su origen y determinada por el tipo de suelo, precipitación pluvial, escurrimientos de las áreas adyacentes y actividades humanas de la región. No hay en la naturaleza agua absolutamente pura y por el contrario puede contener hasta 90 posibles contaminantes no aceptables.

Los principales grupos contaminantes son:

1. Compuestos inorgánicos (calcio, magnesio, hierro, manganeso, silicatos, dióxido de carbono, sulfuro de hidrógeno, fosfatos, cobre, aluminio, arsénico, plomo, cadmio, nitratos).
2. Compuestos orgánicos.

3. Sólido.
4. Gases.
5. Microorganismos (algas, protozoarios [*Cryptosporidium* sp, *Giardia* sp], bacterias [p. ej., *Escherichia coli* y otras coliformes]).

En el **cuadro 7.4** se hace una recopilación de datos obtenidos por diferentes autores que describen algunas características físicas y químicas del agua, así como sus posibles repercusiones en la salud del ave.

**Cuadro 7.4 Efecto de los elementos químicos presentes en el agua sobre la salud de las aves**

| Características | Niveles | Comentarios | Niveles máximos aceptados |
|---|---|---|---|
| Dureza total | <100 (suave)<br>>110 (dura) | Sin problema para la salud del ave, pero probablemente afecta la eficacia de fármacos | 180 |
| pH | <6.0<br><br>6.0 a 6.4<br>6.5 a 8.5<br>>10.0 | Mal desempeño (bajas ganancias de peso, elevan la conversión alimenticia, disminuye consumo de agua)<br>Problemas potenciales<br>Adecuado<br>Inaceptable | 6.8-7.5 |
| Sólidos totales Disueltos (STD) | 0-1 000<br>1 000- 3 000<br>3 000- 5 000<br>> 5 000 | Buena calidad<br>Satisfactorio<br>Mala calidad, heces blandas<br>Mortalidad-Insatisfactoria | |
| **Bacterias**<br>Totales<br>Coniformes | <br>0 ufc/ml<br>0 ufc/ml | <br>Ideal<br>Ideal; niveles superiores indican contaminación fecal | <br>100 ufc/ml<br>50 ufc/ml |
| **Químicos**<br>Sulfatos | 50<br>51-500<br>500-1 000<br><br>>1 000 | Sin problemas<br>Efecto laxante<br>Mala. Laxante, interfiere con absorción Cu, más laxante cuando se asocian a cloruros<br>Insatisfacción, mayor ingesta de agua, heces blandas | <br><br>250 mg/l |
| Sulfato de magnesio ($MgSO_4$) | 4 000<br><br><br>16 000 ppm<br><br>18 000 ppm | Altas concentraciones tienen efectos laxantes. Causa un 50.8% de baja en la producción de huevo y un 43.3% de reducción en el consumo de agua.<br>Causa una baja en la producción muy grave y una depresión muy notable<br>Incrementan el consumo del agua y la humedad de las heces, aunado a un retraso en el crecimiento.<br>Disminuye el consumo de agua, emaciación extrema, gota visceral, acumulación de uratos, necrosis focal en los riñones y en casos extremos la muerte | |
| Sulfato de sodio ($NaSO_4$) | 4 000 ppm | Altas concentraciones tienen efectos laxantes. Reduce la producción de huevo<br>Baja la producción pero aumenta el consumo de agua | |

*Continúa*

| Características | Niveles | Comentarios | Niveles máximos aceptados |
|---|---|---|---|
| Sulfato de sodio ($NaSO_4$) (*continuación*) | 12 000 ppm | Baja la producción pero aumenta el consumo de agua. Puede producir mortalidad si se administra cronicamente, observandose emaciación extrema<br>Desde que son expuestas las aves, se disminuye el consumo de agua, se produce gota visceral, acumulación de uratos, necrosis focal en los riñones y en casos extremos la muerte | |
| Arsénico (As) | 0.01 mg/L | Tóxico a niveles superiores | 0.05 mg/L |
| Cadmio (Cd) | 0.05 mg/L | Tóxico a niveles superiores | |
| Cromo (Cr) | 1.0 mg/L | Tóxico a niveles superiores | |
| Sodio (Na) | 50-300 | Generalmente sin problema; si se encuentra asociado a sulfatos (>50 ppm) o cloruros (14 ppm) se producen heces blandas. El exceso afecta la postura y puede llegar a causar la muerte | 50 mg/L |
| Cloruros | 250<br>500<br>>500 | Máximo nivel deseable; niveles tan bajos como 14 ppm producen problemas si se asocia a Na (>50 ppm)<br>Máximo nivel aceptable<br>Laxante, heces blandas, menor ingesta de alimento y mayor de agua | 250 mg/L |
| Cloruro de sodio (NaCl) | 10 000 ppm<br>250 mg/L | Reduce la producción de huevo<br>Concentraciones mayores causan defectos en el cascarón | |
| Cobalto (CO) | 0.005 mg/L | Mayor concentración es tóxica | |
| Fósforo (P) | 5 mg/L | Desde 14 mg/L puede ser detrimental | |
| Potasio (K) | <300<br>>300 | Sin problema<br>Satisfactorio, dependiendo de alcalinidad y pH<br>Efecto aditivo con sodio | |
| Calcio (Ca) | 600 | Nivel máximo | |
| Cobre (Cu) | 0.06 mg/L | Mayor concentración produce sabor amargo | 0.06 mg/L |
| Mercurio (Hg) | 0.01mg/L | Mayor concentración es tóxica | |
| Manganeso (Mn) | 3.20 mg/L | ___ | |
| Plomo (Pb) | <0.02 mg/L<br>>0.02 mg/L | Altera y detiene el crecimiento<br>Mayor concentración es tóxica<br>Dichos efectos se contrarrestan con metionina, aminoácidos azufrados y altas concentraciones de $Ca^{2+}$ | |
| Selenio (Se) | 0.001 mg/L | Mayor concentración es tóxica | |
| Vanadio (V) | 0.1 mg/L | Mayor concentración es tóxica | |
| Magnesio (Mg) | 50-125<br>>125<br>350 | Sin problema; en forma de sulfato (>50 ppm) es laxante<br>Laxante irrita intestino con sulfatos altos<br>Máximo nivel | 125 mg/L |

*Continúa*

**Cuadro 7.4 Efecto de los elementos químicos presentes en el agua sobre la salud de las aves** (*Continuación*)

| Características | Niveles | Comentarios | Niveles máximos aceptados |
|---|---|---|---|
| Yodo (I) | 0.33 mg/L | ___ | 0.4 mg/L |
| Zinc (Zn) | 1.5 mg/L | Mayor concentración es tóxica | 1.5 mg/L |
| Hierro (Fe) | <0.3<br>>0.3 | Sin problema<br>Produce un color café; favorece el crecimiento de ciertas bacterias férricas; causa mal olor, sabor y precipitados que bloquean el sistema de distribución de agua | 0.3 mg/L |
| Nitrógeno (N) Nitratos | 10 | Máximo nivel deseable, pero bajo ciertas condiciones niveles de 3 mg/litro afectan el desempeño | 20 mg/L |
| Nitritos | trazas<br>>trazas | Satisfactorio<br>Peligro; indica material orgánico (contaminante fecal) | 4 mg/L |
| Floruros | 2<br>>40 | Nivel máximo<br>Causa huesos blandos y baja la producción | |
| Oxígeno disuelto ($O_2$) | >7mg/L<br><7 mg/L | Se considera agua limpia<br>Contaminada | |
| Cloro (Cl) | 25 ppm<br>>250 ppm | Sin efecto<br>Proporcionan sabor salobre al agua | |

Elaborado con datos de Curtis *et al.* (2000), Quintana (1999), Coetzee *et al.* (1997), Zhang *et al.* (2002) y Salazar, Adams *et al.* (1975)

## ❑ Características físicas

- *Temperatura:* puede aumentar o inhibir sabores y olores. Existe una relación entre la temperatura del agua y el consumo de la misma. (Ver **cuadro 7.5**.)
- *Sabor y olor:* aún no se conoce lo que sabe bien o mal de un ave comercial y el olor cae dentro del mismo contexto. Típicamente debe administrarse sin sabor u olor, hasta no determinar lo contrario.
- *Color:* tiene poco qué ver con la aceptabilidad, pero puede ser indicativa de contaminación.
- *Turbidez:* se refiere a la presencia de sólidos en suspensión como partículas diminutas en el agua. La causa de la turbidez es importante, ya que si se debe a materiales de desechos humanos, animales o industriales, el agua no es segura para beber y puede transmitir enfermedades o generar toxicidades agudas o crónicas, incluso con impacto para el ser humano.

**Cuadro 7.5 Relación entre temperatura del agua de bebida y consumo del ave**

| Temperatura del agua (°C) | Consumo del ave |
|---|---|
| <5 (muy fría) | Bajo consumo |
| 10-14 | Consumo óptimo |
| >30 | Bajo consumo |

## ❑ Características microbiológicas

El agua posee una gran cantidad de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, algas, protozoarios y huevecillos de parásitos intestinales; el valor ideal es de cero en el conteo de todos ellos. La acumulación de algas en estanques ocasiona la muerte de animales, debido a la producción de toxinas bacterianas. El crecimiento de los diferentes microorganismos depende en parte del pH del medio en el que se encuentran. En el **cuadro 7.6** se presentan los valores de pH óptimos para el desarrollo de diferentes microorganismos.

En condiciones ideales, el agua tiene un pH neutro (7-7.5); algunas bacterias necesitan minutos para multiplicarse cuando encuentran sustrato, temperatura y un medio adecuado. En la noche, cuando las aves no beben agua y ésta permanece estática (ocho horas), las bacterias pueden multiplicarse rápidamente; por ejemplo, si se hace un conteo en la noche en el que aparezcan 100 enterobacterias por mililitro de agua y se vuelve a hacer otro conteo en la mañana, podrá verse que el número se incrementa hasta 5 000 000 de enterobacterias por mililitro de agua. Este hecho puede darnos una idea de la cantidad de bacterias que las aves ingieren en la mañana. Este conteo puede ser muy diferente al que se obtenga de tinacos, tuberías y líneas de distribución.

## ❑ Características químicas

La adición de minerales a las aves en la dieta se calcula tomando en cuenta al alimento y poco se ha estudiado el aporte de minerales disueltos en el agua de bebida. En la actualidad se sabe que cuando los compuestos inorgánicos se encuentran en cantidades consideradas como contaminantes, afectan la salud y productividad de la parvada, además de que dificultan la eficacia de algunos medicamentos que se administran en el agua de bebida.

- *Total de sólidos disueltos:* es la suma de materia inorgánica disuelta en una muestra de agua. La presencia de minerales puede elevar el valor de sólidos totales disueltos y favorecer la conductividad eléctrica. Las aguas salinas son un ejemplo de niveles altos de sólidos totales e involucran bicarbonatos y sulfatos de $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$, $Na^{+}$, $Cl^{-}$. En concentraciones altas se asocian con cuadros de diarrea, sobre todo si concurren situaciones de estrés.
- *Oxígeno disuelto:* la presencia de materia orgánica disminuye el contenido de $O_2$ debido al crecimiento de microorganismos aerobios.

**Cuadro 7.6 Valores de pH óptimos para el desarrollo de diferentes microorganismos**

| pH del agua | Microorganismo presente |
|---|---|
| 1.5–10 | Hongos (productores de micotoxinas) |
| 1.5–9 | Levaduras |
| 2.5–8 | Bacterias |
| 4.8–8 | *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp, *E. coli*, *Clostridium* sp |

- *pH:* valores elevados alteran la eficiencia del cloro para desinfección; pH bajos o altos ocasionan la inactivación de algunos antibacterianos suministrados a través del agua, además de que originan corrosión en los sistemas de distribución del agua. Las manchas en los bebederos son indicadoras de agua ácida combinada con minerales; si son verdes se asocian con la presencia de cobre y si son rojas o marrones con hierro.

La utilización de filtros soluciona el problema de contaminantes, pero debe considerarse que si se utiliza una capa de carbonato de calcio u óxido de magnesio como parte del filtro, se eleva el pH.

El agua con tendencia acídica es adecuada para el crecimiento de algunos parásitos.

- *Alcalinidad:* la alcalinidad en el agua, tanto natural como tratada, usualmente es causada por la presencia de carbonatos ($CO_3$) y bicarbonatos ($HCO_3$), asociados con $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$.
- *Calcio:* no causa problemas directos en la salud de la parvada, pero puede disminuir la absorción intestinal de cromo y zinc, amén de interferir con la eficacia de muchos antimicrobianos.
- *Magnesio:* provoca diarreas sólo cuando se encuentra en forma de sulfato.
- *Nitratos y nitritos:* concentraciones elevadas indican descomposición de materia orgánica y presencia de bacterias. Disminuyen el metabolismo del fósforo, la asimilación de vitamina A y de yodo. Es difícil eliminarlos de la fuente de agua.
- *Sodio:* es un elemento esencial para las aves, pero el requerimiento es de sólo el 0.18% de la dieta. En condiciones naturales, la concentración de $Na^+$ en el agua es muy baja.
- *Manganeso:* no es un peligro para la salud, pero niveles aproximados de 1 ppm producen depósitos negros o grises, o bien, agua oscura con sabor metálico. El tratamiento químico para removerlo es la clorinación.
- *Hierro:* mancha casi todo aquel material con el que está en contacto y es un elemento común en el agua, que parece no afectar la salud del ave, pero forma partículas solidas (óxido) que dañan las tuberías y bebederos. Es de esperarse que el agua con altas concentraciones de hierro favorezcan el crecimiento de bacterias férricas productoras de biocapa. La forma ferrosa ($Fe^{++}$) generalmente se encuentra disuelta y, a bajas concentraciones, puede removerse con filtros de intercambio iónico; cuando es oxidado se forman partículas de 30 a 50 micrones que al acumularse forman tapones en tuberías. El $Fe^{2+}$ "heme" es hierro unido a materia orgánica; el cloro produce la oxidación necesaria para destruir la unión entre el material orgánico y el hierro produciendo la precipitación de este último. Se necesita esperar un tiempo para producir este efecto.
- *Dureza:* es una característica química del agua causada por la presencia de sales capaces de formar precipitados cuando se encuentran en solución. Los elementos químicos que pueden encontrarse son $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$, S, Fe, Mn, $Al^-$, en forma de carbonatos, bicarbonatos, cloruros, sulfatos y nitratos. De acuerdo con el tipo de elementos y sales presentes, la dureza se divide en *dureza temporal* (o *de carbonatos*) y *dureza permanente* (*no-carbonatos*).

La escala más aceptada para definir la dureza es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud, en la que, de acuerdo con la cantidad de sales presentes en ppm de $CaCO_3$, el agua se clasifica en blanda o suave (0-60 ppm de $CaCO_3$), mediana o moderadamente dura (61-120 ppm de $CaCO_3$), dura (121-180 ppm de $CaCO_3$) y muy dura (>180 ppm de $CaCO_3$).

El veterinario también puede encontrar que, además de las partes por millón (ppm), existen diferentes formas de expresar la dureza y que aun son variables las equivalencias propuestas. A continuación se presentan las más comunes.

- **mg $CaCO_3$/L o ppm de $CaCO_3$**
  Miligramos de carbonato de calcio ($CaCO_3$) en un litro de agua; esto es equivalente a ppm de $CaCO_3$.

- **grado alemán**

  Equivale a 17.9 mg $CaCO_3$/L de agua.

- **grado americano**
  Equivale a 17.2 mg $CaCO_3$/L de agua.

- **grado francés**

  Equivale a 10.0 mg $CaCO_3$/L de agua.
- **grado inglés o grado Clark**
  Equivale a 14.3 mg $CaCO_3$/L de agua.

El hecho de que siempre se haga referencia al $CaCO_3$ para expresar la cantidad de dureza, no significa que sea el único compuesto presente. Para facilitar su comprensión se han desarrollado fórmulas químicas que toman en cuenta la cantidad y el peso molecular de los elementos presentes (ya sea Mg, Fe, Zn, etc.), y los hacen equivalentes al peso molecular del $CaCO_3$; es por eso que cuando se hacen estudios en los que se utiliza agua dura, no basta usar $CaCO_3$: deben emplearse la mayor cantidad de iones que simulen la composición original del agua dura y siempre tomando en cuenta su peso molecular.

En la actualidad existen contados estudios que demuestran el impacto de la dureza en la eficacia de algunos fármacos.

En el 2004, los autores demostraron la modificación de la absorción y biodisponibilidad de la enrofloxacina en pollos, debido a la formación de complejos químicos dímeros no absorbibles. Otros ejemplos son las tetraciclinas, las cuales se quelan con iones de $Ca^{2+}$ y se inactivan o las sulfonamidas o algunas formas farmacéuticas de toltrazuril, que al interactuar con aguas duras se precipitan en las tuberías. Los β-lactámicos se degradan al contacto con agua y esta reacción se acelera en aguas duras, inactivándolos por completo en poco tiempo. Es común que la dureza se asocie con la alcalinidad, pero no hay una correspondencia exacta entre dureza y pH, por lo que deben medirse por separado.

## ❑ Contaminantes del agua en la industria avícola

Puede considerarse como contaminante aquel elemento cuya presencia llega a pasar de apropiada a tóxica, pues posee un margen reducido entre la dosis como nutriente o terapéutico y la concentración tóxica. La presencia de contaminantes químicos reduce el consumo de agua y alimento en aves. Si el tiempo de exposición es prolongado, se sobrepasan los sistemas de adaptación y se generan problemas de salud. (Ver cuadro 7.7.)

Algunos contaminantes del agua son:

*Detergentes, deodorizantes, pesticidas y desinfectantes:* estos productos se utilizan en todas las fases de producción avícola, sólo varía el método y la frecuencia de aplicación. Por ello se recomienda emplear modernos desinfectantes biodegradables de baja toxicidad.

*Sedimentos, desechos animales y de origen agrícola:* se ha descrito que la presencia de metales pesados en el agua derivada de compostas de desechos, genera de 360 a 1 200 ppm de cobre, 276 a 568 ppm de cadmio y entre 22 y 43 ppm de arsénico. Estas concentraciones son peligrosas para las aves.

*Biocapa:* las biocapas (biofilms) son agrupaciones complejas tridimensionales de bacterias, materia orgánica, protozoarios y toxinas que se encuentran en la superficie del agua y adherida en la parte superior de los bebederos; forman una matriz protectora constituida por polisacáridos. Las biocapas tienen una arquitectura estructural y funcional que conduce a cambios en procesos metabólicos, respuestas a nutrientes, resistencia a agentes antimicrobianos y otros factores relacionados con los microorganismos que se encuentran dentro de ellas. El grosor de la biocapa va desde un cúmulo disperso de células de 1 a 5 μm hasta cientos de micrómetros. El total de bacterias presentes en el agua con biocapa es de aproximados $10^7$ células por $cm^2$. Los compuestos que se adicionan al agua y que son elaborados con azúcares, residuos de vitaminas y complementos minerales sirven de sustrato a los microorganismos de la biocapa.

La forma de crecimiento de las bacterias en las biocapas llega a ser tan especializada que en este momento se considera un mecanismo de resistencia que debe tomarse en cuenta cuando se medica en el agua de bebida. Los microorganismos en estos micronichos son muy resistentes a la actividad antimicrobiana de diversos fármacos, por ejemplo hacia los β-lactámicos, pues se ha demostrado que uno de los mecanismos de protección que se desarrollan con más frecuencia es la producción de β-lactamasas. En otras ocasiones, la concentración de fármacos necesaria para tener un efecto antibacteriano puede incrementarse de forma considerable y el clínico lo relaciona con dificultad con el estado de las tuberías.

En caso de que se haya formado biocapa se puede aplicar $H_2O_2$, ácidos orgánicos como el acético (vinagre), polifosfatos, silicato de sodio y ortofosfato de zinc; sin embargo, la adición de $H_2O_2$ es el método más eficaz y económico.

*Corrosión:* este término se refiere a la solubilización parcial de los materiales que contienen o conducen el agua (depósitos, tuberías, válvulas, etc.); dicho fenómeno produce desgaste de

materiales y con el tiempo causa colapso estructural, fugas, pérdida de capacidad del sistema y deterioro de la calidad química y microbiológica del agua. La corrosión interna de tuberías y accesorios eleva de manera directa la concentración de algunos componentes en el agua como el cadmio, el cobre, el hierro, el plomo y el zinc. Los microorganismos intervienen en procesos de oxidación al formar microzonas de pH bajo o de concentraciones elevadas de iones corrosivos. El oxígeno disuelto y el cloro residual favorece la corrosión cuando se encuentran en grandes cantidades. Existen enfermedades relacionadas sólo con la calidad del agua. En el **cuadro 7.7** se presentan ejemplos de este hecho.

## ❑ Proceso de sanitización del agua de bebida para aves

El médico veterinario encargado de la granja avícola debe evaluar la calidad del agua de bebida. La mayoría de las aguas requieren purificación antes de ser utilizadas, pues es excepcional que se cuente con agua potable. Existe una gran variedad de procedimientos para sanitizar el agua de bebida; sólo algunos son efectivos contra la mayoría de los contaminantes y muy pocos pueden usarse durante los ciclos de producción. A continuación se presentan los métodos más simples para mejorar la calidad del agua; no obstante, existen sistemas industriales que se adaptan a la avicultura y que a menudo se justifican en relación con el costo-beneficio.

### *Clorinación*

Es el método más económico y popular para corregir el problema de la contaminación bacteriana, fúngica e incluso viral. Oxida materia orgánica, reduce el olor, ayuda en la remoción del color, controla el crecimiento de plancton, limita la concentración de Mn, beneficia la remoción de grasa, remueve nitritos y $NH_3$. Para lograr la desinfección del agua se dosifica a niveles conocidos de cloro activo, en cualquiera de sus diferentes formas, lo cual decrece luego de un periodo de contacto. Cabe apuntar que para producir el efecto desinfectante, el cloro dosificado sólo debe ser consumido de modo parcial; es decir, luego del periodo de contacto se mantiene un nivel adecuado de cloro residual. A esta variación, entre el nivel de cloro teórico alcanzado luego de la dosificación y el nivel de cloro residual, se le denomina "demanda de cloro", y se debe a la gran variedad de

**Cuadro 7.7 Enfermedades asociadas a la calidad de agua en aves**

| Enfermedades | Causadas por: |
|---|---|
| Síndrome ascítico | • Aumento en el sodio. |
| Síndrome del hígado graso | • Aumento de la temperatura ambiental y baja calidad del agua.<br>• Aguas duras: calcio, magnesio, estroncio, sodio, helio y bario. |
| Predisposición a tumores hepáticos por toxinas | • Cianobacterias hepatotóxicas presentes en el agua. |

Elaborado con datos de Coetzee *et al* (1997), Mubarak *et al* (1999), Shlosberg *et al* (1998), Jensen *et al* (1976).

reacciones entre el cloro activo y los compuestos presentes en el agua residual y también a su propia descomposición.

Enfermedades como la bordetelosis, coriza, salmonelosis, cólera aviar y la enteritis bacteriana encuentran en el agua un vehículo para dispersarse a la parvada. Debido a que los microorganismos que las producen suelen reintroducirse en las tuberías, es necesario mantener un efecto residual del cloro para evitar su multiplicación.

### *Tipos de cloro*

1. *Gas:* debido a su efecto tóxico en la salud humana ha sido reemplazado por las formas líquida y sólida.
2. *Líquido:* el hipoclorito de sodio es la presentación líquida de cloro más usado en la industria avícola. El cloro líquido tiene la desventaja de que si no se almacena adecuadamente puede perder su efecto en un lapso de tres a cuatro meses.
3. *Polvo:* el hipoclorito cálcico es la forma sólida más disponible.

En condiciones óptimas de temperatura y luz, el cloro necesita estar en el agua a una concentración de 1 ppm y al menos por 20 minutos para que mate el 100% de las bacterias sensibles; si el cloro se encuentra en una concentración menor o se le da menos tiempo de exposición, es muy probable que sobrevivan algunas bacterias, las cuales, si se encuentran en agua tibia, podrán replicarse sin problema alguno. Para potabilizar el agua la concentración recomendada inicia en 4 y 5 ppm y es recomendable mantener la concentración de 1 ppm de forma constante en el tinaco, tuberías y bebederos. El efecto sanitizante del cloro depende en parte del pH del agua; cuando el pH es ≤7, el cloro actúa como sanitizante y su efecto bactericida es muy bueno. A pH de 7.4 el cloro tendrá un efecto sanitizante, pero además oxidante y conforme aumenta el pH, el efecto va siendo únicamente oxidante. Tanto el hipoclorito de sodio como el hipoclorito de calcio aumentan el pH del agua. El cloro oxida el $Fe^{2+}$ y el Mn presentes en el agua, disminuyendo los problemas de salud causados por estos elementos.

*Observaciones sobre el cloro:* con altas concentraciones, el cloro llega a inactivar algunas vacunas, por lo que se debe suspender su uso al menos dos días antes de comenzar la vacunación. Cuando el cloro aún se encuentra en exceso se sugiere aplicarse leche (máximo dos gramos por litro de agua) para neutralizarlo. El cloro en el agua puede disminuir la biodisponibilidad de muchos antibacterianos e interactuar con vitaminas que se añaden al agua.

*Ventajas:* es un compuesto muy económico y de fácil disponibilidad.

*Desventajas:* su eficacia se ve disminuida en presencia de materia orgánica (desgaste). Altas concentraciones son nocivas para el tubo digestivo.

Es común que se sobredosifique con cloro debido a que, en la mayoría de los casos, se cree que el cloro es inocuo, aunque desde la década de 1970 existen estudios en los que se demuestra que el riesgo en el consumo de agua clorada radica en la toxicidad indirecta de sus subproductos generados durante la reacción del cloro con la materia orgánica presente, p. ej., trihalometanos, clorofenoles,

ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, tricloro acetaldehído-monohidratado, 1-1-dicloropropanona, dicloroacetonitrilo, dibromoacetanitrilo, tricloroacetanitrilo, cloruro de cianógeno, cloropicrin y los denominados bromatos. A la fecha no se sabe el efecto específico de cada uno de estos compuestos en la salud del ave, pero se conoce que en el humano los trihalometanos son depresores del sistema nervioso central y afectan las funciones hepáticas y renales.

Los trihalometanos (TAM) más predominantes son el cloroformo y el bromodicloroetano, aunque con frecuencia también se encuentran el dibromoclorometano y el bromoformo. La concentración de los THM depende de la presencia de los precursores (compuestos activos que pueden reaccionar con el cloro), así como de la dosis de cloro y el tiempo de contacto, la temperatura del agua y el pH. En estudios efectuados en animales se ha descrito el efecto de la exposición crónica al cloroformo como cancerígeno y que los otros TAM son mutagénicos.[1] Los clorofenoles producen un daño significativo en los riñones y cambios histológicos en ratas y conejos.

En relación a los halocompuestos (compuestos orgánicos clorados) mencionados anteriormente, los efectos en la salud son diferentes para cada producto. De los ácidos acético-clorados, no se han realizado estudios a corto o largo plazo; tampoco se conoce de casos de intoxicación por consumo de agua. En lo que respecta al bromato, se ha reportado daño renal y alteraciones gastrointestinales. El cloropicrin causa problemas pulmonares, en caso de exposiciones ocupacionales o accidentales por más de un minuto, a una concentración de 2 mg/m$^3$. En cuanto al haloacetonitrilo y al cloruro de cianógeno, no se han determinado efectos sobre los humanos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) determina que pueden añadirse 2 y 3 mg/L de cloro al agua para una desinfección satisfactoria y obtener una concentración residual. El contenido máximo de cloro que se puede utilizar es de 5 mg/L; el tiempo de contacto es de 30 minutos (min). En Estados Unidos se establece que la dosis máxima del cloro es 4 mg/L y se intenta minimizar su uso debido a los *subproductos peligrosos* de la desinfección como los THM. De cualquier forma, el cloro sigue siendo el desinfectante más usado por su precio.

### *Cloraminas*

Son aminas formadas por la reacción de *cloro* ($Cl_2$) con nitrógeno (N). Durante esta reacción se forman tres tipos diferentes de cloraminas; monocloraminas ($NH_2Cl$), dicloraminas ($NHCl_2$) y tricloramina ($NCl_3$); todas se transforman entre ellas con facilidad. Las cloraminas son más persistentes que el cloro; algunos estudios demuestran que su vida media varía entre uno a 23 días. Al igual que el cloro, las cloraminas son reactivas y llegan a tener efectos dañinos cuando están en el agua un largo periodo. Se usan para eliminar: luz solar, aireación y carbón activado.

En el **cuadro 7.8** se mencionan las cloraminas más importantes con efectos desinfectantes.

Las cloraminas se usan como desinfectantes y oxidantes alternativos al hipoclorito ya que son menos agresivos para la salud. Una vez que ejercen su efecto desinfectante mejoran el olor y sabor del agua. La monocloramina es la más efectiva para la potabilización porque reacciona directamente con el ADN bacteriano y es probable que destruya la capa que protege a los virus.

**Cuadro 7.8** Cloraminas desinfectantes

| Nombre | pH requerido | Efecto biocida |
|---|---|---|
| Monocloraminas | >7 | Bueno |
| Dicloraminas | 4–7 | Tolerable |
| Tricloramina | 1–3 | Medio |
| Cloraminas orgánicas | Desconocido | Malo |

Cuando existe gran cantidad de materia orgánica presente en el agua, el nitrógeno orgánico causa la formación de cloraminas orgánicas, las cuales no tienen las mismas propiedades desinfectantes que las cloraminas inorgánicas.

En cuanto a la concentración máxima permitida por la OMS para el uso de la monocloramina como desinfectante es de 3 mg/L, pero no existe información para los otros tipos de cloraminas.

### *Desinfectantes orgánicos*

Son una alternativa el acido cítrico y las filiferinas. Los desinfectantes orgánicos se emplean aun en ciclos de producción. La concentración ideal en el agua es 0.1% y ésta se mantiene libre de bacterias como *Escherichia coli* y *Salmonella* sp.

Para reducir el número de bacterias sin la generación de subproductos tóxicos se utilizan en forma ventajosa desinfectantes que disminuyan el pH hasta cuatro, como los ácidos inorgánicos. Sin embargo, las levaduras, hongos y algas pueden sobrevivir usando como sustrato los mismos ácidos orgánicos.

### *Peróxido de hidrógeno*

Es un producto relativamente económico que ha resultado muy eficaz para combatir la biocapa; se usa a concentraciones del 3%.

### *Yodo*

Tiene un amplio espectro germicida; en concentraciones de 0.2 mg/L ppm o menores favorece el crecimiento de los pollos. Estimula la glándula tiroides y modifica la microflora del intestino. Aumenta la disponibilidad de nutrientes y potabiliza el agua. Sin embargo, las concentraciones superiores a 0.4 mg/L ocasionan toxicidad.

### *Luz UV*

La desinfección por la luz UV de agua potable ofrece las siguientes ventajas:

1. No agrega químicos tóxicos al agua potable ni promueve la formación de subproductos mutagénicos ni carcinogénicos.
2. No promueve la formación de crecimiento de biopelícula.
3. No produce sabores y olores desagradables.
4. Al momento no se conocen efectos nocivos sobre la salud con el uso de este método.

La desinfección UV es efectiva para una amplia variedad de virus y bacterias. Algunas formas parasitarias pueden ser resistentes (p. ej., ooquistes).

Independientemente del pH y la temperatura del agua es posible adecuar los sistemas de desinfección y potabilización por luz UV a explotaciones pequeñas y, aunque el costo de inversión parezca elevado, se compensa por la alta eficiencia de este sistema de desinfección.

## ❑ Otros procedimientos para el tratamiento del agua

### *Ablandamiento*

Los métodos encaminados a eliminar o reducir los minerales y sus sales presentes en el agua dura son llamados de ablandamiento y se aplican de acuerdo con el tipo de dureza. En el caso de la dureza *temporal* es suficiente hervir el agua para formar precipitados insolubles que se remueven por filtración. Por razones de costo no es viable utilizar este método en una granja avícola. Para la dureza *permanente* se utilizan métodos físicos y químicos.

#### *Físicos*

Ablandamiento con resinas de intercambio catiónico. Es de fácil manejo. El intercambio iónico tiene lugar cuando el agua dura pasa a través de una estructura que contiene granos de poliestireno saturados con cloruro de sodio (material ablandador). Los minerales del agua se asocian a éste, liberando $Na^+$ y captando $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$.[1] Se requieren 3 mg de NaCl para desplazar cada mg de $CaCO_3$. Es importante destacar cuando se trata de zonas con aguas muy duras, que la cantidad de Na que se incorpora al agua puede tener cierto efecto en el organismo de las aves. Aunque los pollos toleran aguas con sodio elevado, es necesario advertir que éste no exceda los 20 mg/L.

#### *Químicos*

a) Precipitantes: se llevan a cabo por la adición de cal sodada que transforma las sales solubles en compuestos insolubles en forma de sedimentos y lodos que posteriormente se remueven.
b) No precipitantes: utilizan complejos de fosfatos que secuestran iones de $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$.

[1] http://www.arraskis.es/ aguanatural/cataliza.htm

c) Después del tratamiento ablandador, por lo regular se incrementa el pH del agua, lo que evita el crecimiento de algas y bacterias, por lo que es posible prescindir de la administración del cloro para desinfectar el agua.

## ❑ Tratamientos de agua en plantas potabilizadoras

Cabe hacer énfasis en que es necesario implementar medidas para el tratamiento de las aguas residuales a fin de evitar su desecho directo, dado el potencial de contaminación de pozos y mantos freáticos, así como de autocontaminación.

El principio básico es la separación de los constituyentes indeseables o la alteración de sus propiedades fisicoquímicas o biológicas, con el objeto de alcanzar niveles compatibles con los requisitos de distribución y de descarga en el caso de aguas residuales, las cuales se utilizarán en la irrigación o serán depositadas en ríos o lagos.

Los contaminantes del agua se encuentran en forma disuelta o en suspensión, pueden ser orgánicos o inorgánicos, medidos como demanda biológica de oxígeno (DBO) y demanda química de oxígeno (DQO), respectivamente. La selección y secuencia de tratamientos depende del tipo de contaminante a eliminar (metales, pesticidas, detergentes, materia fecal, etc.).

Los tratamientos incluyen sedimentación, filtración, precipitación, adsorción en carbón activo, oxidación, agitación con aire o vapor, intercambio iónico, ósmosis inversa y electrodiálisis.

En el **cuadro 7.9** se mencionan los procesos más convencionales para el tratamiento de agua. En general se clasifican como: pretratamientos, tratamientos primarios, secundarios y terciarios.

### *Pretratamiento*

Inicia el proceso de purificación y su objetivo es retener los sólidos de mayor tamaño por medio de tamices y microfiltros; neutralizan el pH; separan aceites, grasas y otros materiales por diferencia en las densidades y, por último, apartan arena y otros materiales sólidos de densidades elevadas por decantación o centrifugación.

### *Tratamientos primarios:*

*Precipitación:* se trata de la reducción de contaminantes por la formación de compuestos insolubles que por su peso se encuentran en el fondo del lugar de almacenamiento.

*Sedimentación:* utiliza decantadores primarios y es un proceso previo a la coagulación.

**Cuadro 7.9 Principales procesos unitarios en el tratamiento del agua en orden general de aplicación**

| | | |
|---|---|---|
| Tamizado preliminar | Coagulación | Ajuste de pH |
| Almacenamiento | Floculación | Desinfección |
| Filtrado y microfiltración | Clarificación | Ablandamiento |
| Aireación | Filtración | Eliminación de lodos |

*Filtración:* el agua pasa a través de una membrana, de modo que las sales se retienen; los poros de dicha membrana suelen ser tan pequeños que no dejan pasar moléculas de sal, bacterias, e incluso virus.

### *Tratamientos secundarios*

El más común es un procedimiento biológico aerobio seguido de decantación.

*Tratamiento biológico aerobio:* se utiliza la biomasa que está constituida por microorganismos aeróbios o facultativos, consumidores de oxígeno. Las bacterias y otros microorganismos destruyen y metabolizan las materias orgánicas solubles y coloidales.

*Lodos activados:* se ponen en contacto agua residual, biomasa y oxígeno disuelto, en condiciones de agitación para una posterior decantación del agua y reutilización de los lodos.

*Sistemas de aeración:* el aporte de oxígeno se realiza mediante aereadores mecánicos o difusores, consiguiendo la depuración de nitratos. El lagunaje es el caso extremo de la aereación prolongada.

*Digestión anerobia:* utilizada para aguas con alta carga orgánica, como es el caso de los residuos de la industria agroalimentaria. Por medio de un reactor cerrado se evita el contacto con el aire, la materia orgánica soluble y coloidal, se transforma en ácidos volátiles que, a su vez se transforman en metano y $CO_2$. Existen diferentes formas de realizar la digestión anaerobia y es fácil utilizarla cuando el líquido lleva concentraciones importantes de sólidos en suspensión, como ocurre con los residuos ganaderos. El gas producido puede emplearse en un sistema de energía total, generando electricidad y suministrando agua de calefacción.

### *Tratamientos terciarios*

Éstos completan el tratamiento cuando se necesita una depuración mayor que la obtenida con los anteriores tratamientos y comprenden:

*Filtración* por medio de arena, grava, antracita, o combinados.

*Adsorción* con carbón activado para eliminar la materia orgánica.

*Oxidación avanzada:* en este proceso se usan químicos, los cuales llegan a oxidar por completo los materiales orgánicos como carbón, $CO_2$ y agua. En los procesos de oxidación química se usa peróxido de hidrógeno y ozono combinado, oxidación ultravioleta con UV/ozono, UV/peróxido de hidrogeno, UV/aire. Los ciclos de oxidación avanzada son particularmente apropiados para aguas residuales que contienen recalcitrantes, tóxicos o materiales no-biodegradables. Estos procesos ofrecen algunas ventajas sobre los físicos y biológicos incluyendo: fácil operación y ausencia de residuos secundarios.

Existen mecanismos de purificación más avanzados como son:

- Oxidación por ozono ($O_3$): la ozonización se complementa con luz UV. Esta combinación ozono/UV es efectiva para eliminar pesticidas.
- Oxidación por cloro o hipoclorito de sodio, es útil en las aguas cianuradas.

- Eliminación de fosfatos: se realiza parcialmente en los tratamientos biológicos, pero su aplicación masiva se realiza por precipitación química, usando iones metálicos polivalentes.
- Desalación es la separación de la sal del agua de mar o del agua salobre para producir agua potable; la técnica más común es la ósmosis inversa que puede quitar las sales en un solo paso. Las técnicas alternativas de la desalación son destilación, electrodiálisis, intercambiador iónico y retiro del carbonato.

La eficacia de los tratamientos variará dependiendo del problema a tratar y de la secuencia de los procesos**.** La importancia de los tratamientos radica en los resultados finales según los tratamientos como lo muestra el **cuadro 7.10**.

Aún no se cuantifica científicamente el efecto económico y en la salud de la parvada cuando se usa agua de mala calidad como vehículo para la administración de fármacos, vacunas y vitaminas, pero es claro que el impacto puede llegar a ser de gran magnitud. Se requieren estudios que definan las tasas de reducción de actividad biocida de antimicrobianos y desinfectantes, la biodisponibilidad real de vitaminas y si las vacunas brindan en realidad la inmunidad esperada. Por lo pronto queda claro que los efectos nocivos de una mala calidad del agua para las aves pueden ser muy diversos. Es poco usual que el veterinario piense en analizar el agua que utiliza y se plantee el concepto de que la calidad del agua puede influir sustancialmente en el rendimiento de su empresa. Pero en este siglo, y más aún en el futuro cercano, el agua pasará de ser un elemento que tomamos como poco importante, al elemento clave de la explotación, sobre todo si consideramos a este recurso como limitado y cada día más contaminado.

## ❑ Medicación fácil y segura

Creemos que no resulta ocioso insistir en asegurarse del diagnóstico de la enfermedad debido a que el tratamiento empírico puede ser contraproducente, tóxico y costoso. Una vez que se ha elegido la terapéutica, el médico debe hacer una dosificación adecuada. En ocasiones se incrementa la dosis con la creencia de que el tratamiento será de choque y las aves se recuperarán más rápido, es probable que esta "estrategia" no tenga efecto en toda ocasión. Todos los fármacos cuentan con un comportamiento cinético específico y una forma ideal de dosificación.

Por obvias razones, de las vías útiles en las aves, la oral es la más utilizada, ya sea medicando el alimento o el agua de bebida. Se deben elegir medicamentos con buen diseño farmacéutico. A veces, el médico utiliza productos que deben administrarse por vía parenteral y los combina con vacunas o agua de bebida; lo más probable es que el ave ingiera o absorba moléculas inactivas o en su defecto, ni siquiera sean biodisponibles. Debido al conocimiento sobre la inactivación de muchos fármacos expuestos en los bebederos o que se encuentran en contacto directo con el alimento, se han producido formas farmacéuticas novedosas que hagan óptima la biodisponibilidad del principio activo. No obstante, la investigación en farmacología aviar dista de haber logrado respuestas concretas a problemas como la inestabilidad de los beta-lactámicos en el agua, la necesidad de una dosis de ataque extrema con fluoroquinolonas o la necesidad de liberación y biodisponibilidad sostenida de muchos macrólidos, por sólo mencionar algunos problemas.

**Cuadro 7.10 Resumen de los efectos de los procesos para el control de la calidad del agua**

| | Proceso | Principales cambios en factores de calidad |
|---|---|---|
| **Separación por gravedad** | Sedimentación sola | Remueve los sólidos suspendidos más grandes y pesados |
| | Sedimentación sencilla más espumante | 40-70% menos sólidos suspendidos<br>25-75% reducción de bacterias<br>2% reducción en detergentes |
| | Filtración por escurrimiento más sedimentación | 70-92% menos sólidos suspendidos<br>90-95% reducción de bacterias |
| | Lodo activado más sedimentación sencilla | 85-95% menos sólidos suspendidos<br>95-98% reducción de bacterias |
| | Sedimentación con posterior floculación mecánica | 40% menos sólidos suspendidos<br>64% de turbidez |
| | Sedimentación con posterior coagulación mecánica | 70-90% menos sólidos suspendidos<br>40-80% reducción de bacterias |
| | Coagulación química más sedimentación | Reduce la turbidez, el color, fosfatos solubles<br>Reduce la dureza, el hierro, $CO_2$<br>80-100% reducción en bacterias por exceso de cal |
| **Filtración** | Arena lenta (por gravedad) | 85-95% menos sólidos suspendidos<br>95-98% reducción de bacterias<br>90-99% disminución de surfactantes<br>95-100% reducción de turbidez<br>30% reducción del color<br>Remueve olores y sabores<br>60% reduce el hierro |
| | Arena rápida (por gravedad) | 95% reducción en la bacteria<br>90% reduce la turbidez |
| | Arena rápida más coagulación química | 90-99% reducción de bacterias<br>100% reducción de la turbidez<br>Reducción del color a menos de 5 mg/L<br>Olor y sabor parcialmente removido |
| | Arena rápida más coagulación química, clorinación y carbón activado | Aproximadamente 100% reduce bacterias<br>100% eliminación de turbidez<br>Color se reduce cerca de cero<br>Hiero y manganeso reducido<br>Sabor y olor removidos |
| | Filtros de contacto | 88% reduce el hierro |
| | Filtros de bolsa | Reduce bacterias a niveles controlables por la clorinación práctica |
| | Microtamizado | 87-96% reduce microorganismos microscópicos<br>60-90% reduce partículas microscópicas<br>50- 60% reducción de sólidos suspendidos<br>30-40% reducción en turbidez |
| | Tamizado fino | 2-20% reducción de sólidos suspendidos<br>10-20% reducción de bacterias |
| | Filtros de carbón | Adsorbe químicos orgánicos<br>Remueve sabores y olores |

*Continúa*

**Cuadro 7.10 Resumen de los efectos de los procesos para el control de la calidad del agua** (*Continuación*)

| | Proceso | Principales cambios en factores de calidad |
|---|---|---|
| **Aereación** | Espuma o cascada | Libera gases productores de sabores y olores<br>Reduce $CO_2$ en agua subterránea<br>Remoción parcial de gases de descomposición<br>Oxidación y remoción de hierro soluble en agua subterránea; 80-97% reducción observada |
| | Aereadores de presión | Grasa concentrada en la superficie<br>Separación de varios sólidos por flotación<br>Mantiene condiciones aeróbicas en sistemas biológicos, ej. lodos activados, lagunas aereadas<br>Reduce septicidad de aguas sucias |
| | Tanques de oxidación | 90-99% reducción en sólidos suspendidos<br>98-99.9% reducción en bacterias<br>56-93% reducción de LAS |
| **Desmineralización** | Intercambio iónico | Incrementa el sodio contenido por intercambio con remoción de calcio y magnesio |
| | Intercambio iónico (arena verde o estireno base gel) | 90-100% remoción de hierro<br>Manganeso parcialmente removido |
| | Intercambio iónico (intercambio catiónico orgánico) | Remueven todos los cationes (sodio, magnesio, potasio, hierro, cobre y manganeso) |
| | Intercambio iónico (intercambio aniónico) | Remueve el sulfato, cloro, $NO_3$ |
| | Intercambio iónico (intercambio de fluoruros) | Aprox. remoción del 100%<br>Normalmente reducido a menos de 1.5 mg/L |
| | Desalación electroquímica | Remueve aniones y cationes |
| | Ósmosis inversa | Reduce iones dependiendo de las diferentes concentraciones a través de la membrana |
| | Destilación | Producción de agua destilada |
| **Clorinación** | Cloro líquido y componentes de cloro | |
| **Digestión** | Digestión anaeróbica | Reduce lodo orgánico a humus y compuestos |
| | Digestión aeróbica | Elimina los microorganismos existentes |

Elaborado con datos de Rigola (1999).

La extrapolación de información de una especie a otra es un error frecuente; las dosis usadas en aves deben ser específicas, debido a que cuentan con mecanismos que hacen que la absorción, distribución, metabolismo y excreción sean diferentes. A continuación se mencionan brevemente algunos aspectos que pueden darle al médico veterinario una idea sobre las diferencias que existen en la fisiología gástrica aviar respecto a otras especies, sin perder de vista que estas referencias se relacionan con la medicación vía oral.

## ❑ Vía oral

La vía oral corresponde al 90% del total de las formas de medicación en aves. Algunas de las principales características anatómicas que se relacionan de una u otra forma con la absorción de fármacos son:

- Las aves carecen de dientes que les permitan degradar a partículas pequeñas el alimento.
- No existe una división evidente entre faringe y orofaringe.
- Las glándulas salivales están bien desarrolladas en aves.
- En algunas especies de aves, la región cervical del esófago se convierte en el buche (esto no sucede en el avestruz). La principal función de esta estructura es la de almacenar; el esófago y el buche se encuentran recubiertos por epitelio escamoso queratinizado estratificado. La absorción de fármacos en este sitio puede ser escasa o nula. Sin embargo, el pH del buche es básico en el proceso de absorción de fármacos y tiene un pH promedio de seis. Algunos fármacos se precipitan abatiendo la absorción, o bien pueden inactivarse en este medio; por ejemplo, las tetraciclinas. Dependiendo de la consistencia del alimento, el vaciamiento del buche se lleva a cabo de tres a 20 horas, lo que generara notables variaciones farmacocinéticas de los preparados farmacéuticos, según sea el alimento que esté consumiendo el ave. El tiempo de tránsito es otro factor fundamental, el estómago de las aves se encuentra dividido en dos "compartimentos": proventrículos y molleja. El alimento pasa al estómago y es almacenado en la molleja. El alimento seco permanece almacenado por más tiempo, en comparación con el alimento húmedo. La molleja es una estructura muscular capaz de desintegrar granos, por lo tanto cuando llegan hasta ese sitio medicamentos sólidos, como los microencapsulados, comienzan a desintegrarse con la subsecuente liberación de principio activo. En la actualidad existen vehículos que permiten una liberación programada en tiempo y en el sitio deseado. Corresponde a la industria e investigadores mejorar el diseño de los productos farmacéuticos existentes. Dado que muchos fármacos son bases débiles, su absorción en estómago puede ser limitada.
- Cuando se trata de fármacos en solución, éstos llegan más rápido hasta el intestino. Al igual que en otras especies, el principal sitio de absorción es el duodeno, debido a la gran superficie de contacto dada por las vellosidades y a que es una zona muy irrigada. En el intestino, el factor que puede limitar la absorción es la microflora bacteriana, pues algunos autores mencionan que la presencia de *Lactobacillus* sp interfiere con algunos compuestos como la eritromicina. Así que si no se encuentra en una formulación adecuada, es inactivada antes de absorberse. Asimismo la inactivación farmacológica puede deberse a que en los enterocitos se llevan a cabo procesos metabólicos y que al igual que en mamíferos las células intestinales cuentan con bombas de eflujo que revierten la entrada de algunas moléculas. (Véase capítulo 10, Bases farmacológicas en la promoción de la biodisponiblidad de antibacterianos en aves.)

### *Eliminación de fármacos*

En aves, los fármacos se eliminan por mecanismos que combinan la biotransformación (principalmente hepática, pero también del epitelio gastrointestinal [GI] y la excreción renal, caracterizándose muy pocas enzimas hepáticas en las aves. Se han reconocido reacciones de fases I y II pero los productos pueden ser totalmente diferentes a los de otras especies; por ejemplo, la hidroxilación de las sulfona-

midas es más importante que la acetilación (principal vía en mamíferos para estos antimicrobianos). En el caso de reacciones de conjugación, las aves usan en particular la vía de la ornitina para la conjugación, mientras que los mamíferos usan sobre todo reacciones de glucuronidación. Existen peculiaridades anatómicas en las aves, por ejemplo, las nefronas son parecidas a las de los reptiles y, del total de éstas, sólo el 20 a 30% poseen asas de Henle. Los riñones de las aves captan del 10 al 15% de la *sangre circulante;* en promedio el 50% del flujo renal es arterial, el resto proviene del sistema porta. La sangre de la vena iliaca externa puede fluir de manera directa a la vena cava cuando la válvula renal porta se encuentra abierta; en contraste llega a fluir a la vena renal porta cuando la válvula esta cerrada; este mecanismo no se encuentra presente en mamíferos. Como resultado, una gran cantidad de fármacos se eliminan directa y rápidamente vía renal sin haber llegado a la circulación sistémica.

La tasa de filtración glomerular es más o menos la mitad de la que presentan los mamíferos y la reabsorción tubular de fármacos es escasa o nula en aves. En el caso de los aminoglucósidos, que se eliminan sin biotransformación en las aves, muestran diferencias en su vida media de eliminación respecto a los mamíferos, manifestando un tiempo más corto de estancia en el organismo, respecto a lo observado en mamíferos.

## ❑ Medicación vía agua de bebida

El agua se usa para medicar de manera fácil y rápida a la parvada, en especial en casos en los que el tratamiento debe ser inmediato y no se logra esperar a incluir premezclas medicadas en el alimento. Las aves enfermas no comen, pues por lo general no dejan de beber, así que reciben un tratamiento adecuado si se llevan a cabo procedimientos sencillos pero correctos. Muchos médicos no recapacitan y creen que es suficiente verter un envase de medicamento en un tinaco o depósito de agua para que las aves reciban un tratamiento adecuado y ajustado a la farmacocinética y farmacodinamia del principio activo. Sin embargo esta práctica depende de muchos factores, entre los que podemos destacar:

- Agua de calidad.
- Cálculo de consumo de agua de la caseta o galpón a medicar, considerando con cuidado la población y temperatura ambiente.
- Estabilidad de los fármacos.
- Dosificación correcta. Esto es, intentar una dosis bolo, pulsos o medicación constante.[2]
- Manejo de los sistemas de abastecimiento (elección de bebederos, número de aves/bebederos; sistemas de purga y limpieza de tuberías, elección de dosificadores, etcétera).

### *Agua de calidad*

La primera parte de este capítulo ha hecho referencia a este punto.

[2] Dosis bolo: se restringe el agua para que las aves consuman lo más posible usando el agua medicada. No olvidar purgar los sistemas para que en las primeras tomas se tenga acceso directo al medicamento. Dosis pulso: dos o tres veces se medica en el agua de bebida. Dosis constante: se procura obtener una concentración constante del fármaco en el agua con dosificadores automáticos.

### *Cálculo de consumo de agua*

Se han llevado a cabo estudios exhaustivos para determinar, bajo diversas condiciones, el volumen de líquido que se debe consumira. Para lograr una medicación precisa es básico predecir el consumo de agua en el día de medicación y esto puede ser difícil cuando la parvada ya se ha enfermado. Es práctica común restringir el agua por determinado tiempo para que el pollo aumente su consumo cuando se le proporcione nuevamente, simulando una forma de dosificación tipo bolo. En estos casos se acostumbran restricciones de 0.5 a 1.5 horas y se debe asegurar que el número de bebederos sea suficiente (que no sobren) y tengan un diseño adecuado para permitir que todas las aves se mediquen de forma homogénea. Cuando se medica una parvada es recomendable que se tengan disponibles los pesos promedio y consumo de agua de las aves *enfermas*.

La medicación de las aves ha de tomar en cuenta también aspectos etológicos, considerando que consumen agua en un promedio máximo de dos minutos y después transcurre un periodo de descanso (varios minutos e incluso horas) para que vuelva a acercarse al bebedero; en este tiempo el fármaco en el agua puede inactivarse, como es el caso de los β-lactámicos que se degradan incluso por minutos. En algunas explotaciones se ha tomado en cuenta este aspecto y en lugar de incluir el fármaco en el tinaco, se colocan tinas en las que se instala la cantidad de agua medicada que sea consumida por las aves en minutos y después de una restricción (1.5-2 horas) se vuelve a ofrecer agua medicada. Se usan para tal fin pequeñas bombas conectadas a las tuberías de distribución.

La inclusión de colorantes en algunas soluciones farmacológicas facilita la inspección visual del consumo de agua medicada y el veterinario ha de comprobar que el medicamento llega a todos los bebederos, así como la aceptación de la parvada.

De no contar con este marcador visual, el médico tiene la posibilidad de calcular la cantidad de agua a medicar para no subdosificarla. Es muy importante cerrar la llave para que en el tinaco o depósito de agua sólo permanezca el líquido que se va a utilizar y no se esté rellenando y diluyendo el farmaco. Por ello se aconseja contar con llaves de paso que restrinjan la entrada y salida de agua en el tinaco y en un punto estratégico en la distribución del agua a bebederos. Actualmente, se han reemplazado los tinacos de asbesto por los plásticos tanto para uso humano como para las actividades pecuarias. No se recomienda incluir el fármaco.

### *Estabilidad del medicamento*

Mientras un fármaco se encuentra en su envase original está protegido de la luz, del aire y de contaminantes. Cuando el fármaco entra en contacto con el agua, comienza una nueva etapa en su vida útil y puede empezar un proceso de inactivación. Es importante hacer énfasis en que el adquirir sales puras no siempre representa un ahorro, ya que a menudo se requiere acondicionar el principio activo con blindajes y microencapsulación o con la formulación de microemulsiones estables.

Cuando el fármaco se incluye en el agua de bebida, el médico debe asegurarse de que sea ingerido en su totalidad en el menor tiempo posible, en el caso de dosificación tipo bolo o por pulsos, y que no permanezca mucho tiempo en las líneas de abastecimiento o en los bebederos para evitar

que se inactive. Las tetraciclinas, en particular la doxiciclina, tiende a degradarse con el tiempo, pero todos los β-lactámicos se inactivan rápido con la luz, la temperatura alta, la interacción con vitaminas y electrólitos y, obvio, con el agua. Algunas veces se hacen combinaciones de fármacos directamente en el tinaco, simulando las combinaciones disponibles en el mercado, sin contar que la elaboración de dichos productos conlleva años de estudio para determinar compatibilidades o incompatibilidades entre los ingredientes y la utilización de interfases apropiadas. La formación de complejos que se precipitan llega a ser visible, pero hay degradación sin un indicador manifiesto. Se recomienda administrar un fármaco a la vez.

### *Dosificación*

La medicación individual debe ser en mg/kg de peso corporal. Para la medicación de las parvadas se toma un peso promedio y un porcentaje de pérdida de agua según las instalaciones. Para medicar el agua, el fármaco se aplica de forma directa en el tanque de agua o usando dosificadores. La medicación en el tanque es un procedimiento efectivo si se toman en cuenta los siguientes aspectos:

- Los tinacos o depósitos de agua no deben ser de material galvanizado.
- Es imprescindible limpiar los sistemas de distribución.
- Considerar agua de la máxima calidad.
- Calcular la cantidad de agua a medicar con respecto al consumo y a la biomasa.
- Dosificar siempre en mg/kg.

### *Dosificadores*

Existe una gran variedad de modelos; funcionan sobre el principio de que el flujo del agua produce un efecto de sifón o de bombeo para proporcionar correctamente la cantidad de medicamento en un volumen fijo de agua. A veces su exactitud es cuestionada. Las fluctuaciones de presión, la mala o variable calidad del agua y las propiedades fisicoquímicas del medicamento han provocado inexactitud, además de que algunos modelos manejan concentraciones fijas de inclusión farmacológica. Son de gran utilidad cuando se tiene la certeza de que se cuenta con agua de calidad excepcional y los sistemas de distribución del líquido se encuentran en óptimas condiciones.

### *Manejo de los sistemas de abastecimiento de agua*

El veterinario encargado de una granja podrá encontrar una gran variedad de ellos en el mercado; cada uno con especificaciones distintas. El objetivo del presente escrito no es profundizar en cuestiones que se vuelvan obsoletas en un año, sino proporcionar un panorama general de la utilidad e importancia que tiene la inversión en proporcionar agua *de* y *con* calidad. Comenzaremos mencionando que existen los llamados sistemas abiertos (p. ej., bebedero de campana) y sistemas cerrados (p. ej., bebedero de *tetina* o *nipple* en inglés).

### *Sistemas abiertos*

*Recipientes plásticos.* Para los primeros siete u ocho días se usan recipientes plásticos, los cuales por lo general tienen una capacidad de 4.5 L (1/100 pollitos). A partir de los 10 días es posible instalar gradualmente bebederos automáticos. Este tipo de recipientes requieren limpieza diaria pues es fácil que se desarrolle biocapa en sus paredes.

*Bebederos automáticos de iniciación en piso.* Beberos de estas características facilitan la distribución del agua pero no excluyen el trabajo de limpieza, dado que son de plástico y de igual manera se forma biocapa. Se recomienda agua de calidad para evitar la formación de incrustaciones en las tuberías que obstaculicen la llegada a estos bebederos.

*Bebedero manual de campana.* Son una opción económica que permite una distribución adecuada de bebederos en la caseta. Puede regularse la altura del agua (1 cm) en el bebedero, lo cual se logra disminuyendo la presión de salida. Su diseño permite que las aves tomen agua de una forma natural. Entre sus desventajas se encuentran que como el agua permanece estancada por cierto tiempo, llega a calentarse y a contaminarse. Requieren de limpieza constante para evitar la formación de biocapa.

*Bebedero de copa.* Es un sistema automático con el que el ave puede beber agua fresca con facilidad; la desventaja es que el agua se ensucia muy rápido. Cuenta con un mecanismo que hace que el ave picotee una válvula que permite la salida del agua; cuando el ave deja de picotear la válvula, la misma presión del agua en la tubería hace que la válvula se cierre.

### *Sistemas cerrados*

Estos sistemas han revolucionado la industria avícola ya que permiten que el agua conserve cierto grado de limpieza. Requieren de agua con la mínima cantidad de biocapa y de minerales; esto se logra colocando filtros en las tuberías de abastecimiento con poros de 5 a 10 μm.

*Bebederos de nipple o tetina.* Hace algunos años, estos bebederos se usaban casi en exclusivo para gallinas en jaula; hoy día se han convertido en una buena opción para el abastecimiento continuo de agua, en parte porque optimizan la relación *mano de obra-tiempo*, sin que esto signifique que disminuyan el manejo; de hecho, este tipo de bebedero demanda más conocimiento y esfuerzo para manejarlos de forma óptima. Los errores en el manejo de los bebederos de *nipple* impactan en directo el desarrollo de la parvada mantenida tanto en piso como en jaula.

### *Ventajas y desventajas*

Algunos sistemas abiertos (p. ej., bebedero de campana) necesitan limpiarse y desinfectarse día a día. Los bebederos de *nipple* reducen la contaminación bacteriana ya que los picos de las aves no están en contacto con toda el agua. Aunque hace décadas se aseguró que este tipo de bebederos eran incómodos (antianatómicos), existen estudios que demuestran que el desarrollo de las aves que usan bebederos de *nipple* es mejor que el de aquellas que reciben agua en sistemas abiertos; la conversión alimenticia mejora y en parte se debe a la calidad de agua que reciben. No obstante, no hay bebedero

**Cuadro 7.11 Altura sugerida de los bebederos en relación a la edad de las aves**

| Edad del ave (días) | Altura aproximada del bebedero (cm) |
|---|---|
| 1 | 10 |
| 3 | 12-12.5 |
| 7 | 17-18 |
| 14 | 22-23 |
| 21 | 27-28 |
| 28 | 33 |
| 35 | 36-37 |
| 42 | 40-40.5 |
| 49 | 44.5 |
| 56 | 48-49 |

perfecto; los abrevaderos de *nipple* tienen la desventaja de que aún son costosos; su reparación y mantenimiento también. El goteo es su principal problema y por razones obvias esto es inaceptable para este tipo de sistema de abastecimiento de agua. Además se requiere la instalación de filtros que se deben revisar y cambiar al menos cada 15 días.

De acuerdo con la marca de bebedero y con la edad del ave, la presión del agua se ajusta cada semana evitando que sea tan alta que produzca derrames y desperdicios. Para pollitos, la presión del agua ha de ser baja y el bebedero debe proveer agua ejerciendo una fuerza mínima.

La altura ideal de los bebederos debería ajustarse cada tercer día, pero este hecho depende del crecimiento de las aves. Hasta el tercer día, la cabeza del ave debe tener un ángulo de 45 grados (respecto a sus patas); hasta la cuarta semana de edad, ese ángulo precisa de 50 a 55 grados. En el **cuadro 7.11** se muestra la altura sugerida de los bebederos en relación con la edad de las aves.

Los bebederos de *nipple* requieren de mantenimiento preventivo para eliminar algunas impurezas y burbujas de aire; aumentar la presión de salida del agua a 2.75-5.25 kg/cm$^2$ es un método rápido y económico para eliminar incrustaciones débiles y burbujas. Debe hacerse hincapié que este sistema de abastecimiento de agua no es compatible con agua dura, pues es fácil que se formen precipitaciones minerales y no siempre se les puede remover con agentes corrosivos como el ácido acético. Los bebederos de *nipple* exigen que el agua sea de la mejor calidad posible. Otra desventaja es que muchos medicamentos obstruyen los conductos aun y cuando formen soluciones aparentemente estables.

### *Bebederos suficientes*

Cuando se medique el agua es necesario que los bebederos sean suficientes. Si sobran se desperdiciará el fármaco. Cuando se trata de sistemas abiertos, el agua no debe rebasar el centímetro de profundidad; con esto se evitan derrames. Existe una gran variedad de diseños de beberos con medidas diferentes; lo cierto es que el ave requiere de un espacio mínimo para acceder al agua. En el **cuadro 7.12** se representa el número de aves por bebedero en una caseta con temperatura media (21°C).

**Cuadro 7.12** Número de aves por bebedero

| Tipo de ave | Bebedero en línea (ave por cm lineal) | Bebedero redondo (ave por cm lineal) | Aves por *nipple* | Aves por copa |
|---|---|---|---|---|
| Pollita (0-18 semanas) | 1.6 | 0.6 | 15 | 25 |
| Gallinas | 2 | 0.8 | 12 | 20 |
| Pollito (0-18 semanas) | 2 | 1 | 10 | 25 |
| Pollo | 0.8 | 0.6 | 12 | 30 |

Se deben tener dos nipples disponibles por jaula. El ave ha de orientarse en los bebederos a una distancia no mayor a tres metros de donde se encuentra su alimento.

Por último, **antes de medicar se recomienda darles mantenimiento a las tuberías**. Para limpiar las tuberías de agua:

a) Preparar una solución con el desinfectante elegido.
b) Purgar las tuberías de agua vaciándolas completamente y dejándolas secar por un tiempo.
c) Liberar la solución higienizante a través de las conducciones de agua.
d) Esperar a que el agua con desinfectante salga por alguna llave.
e) Una vez que las conducciones de agua se han llenado con la solución, cerrar todas las llaves para que el producto permanezca dentro de las tuberías durante el periodo recomendado para cada desinfectante (si es posible, más de 24 horas).
f) Pasado el tiempo, abrir todas las llaves para liberar el agua con la solución desinfectante.
g) Suministrar el agua de bebida de la mejor calidad posible; con la mínima carga bacteriana y, en su caso, medicarla asegurándose de:

   – que no se formen precipitados;
   – que se logre la concentración necesaria para medicar la biomasa con la dosis correcta (mg/kg);
   – que se tapen los depósitos para evitar contaminación y destrucción por luz UV;
   – que se haya purgado la red de tubería;
   – que se cerró la llave del tinaco para que no se diluya el fármaco.

### *Altura de los tinacos de agua*

Se recomienda que se cuente con un depósito ubicado en el techo de la nave o en una torre alta con el fin de que de la presión del agua sea la necesaria para que los bebederos funcionen de forma adecuada. Para bebederos de campana y de *nipple* la presión requerida es mínima y el depósito puede estar a tres metros de altura o a nivel de piso.

Se sugiere instalar una llave de peso a la entrada del depósito para cerrar el suministro de agua cuando sea necesario y es muy importante contar con varios medidores de flujo. Es preferible también disponer de una cisterna que garantice la disponibilidad de agua en cualquier momento.

## ❒ Medicación de alimento

Es común la inclusión de algunos aditivos en el alimento, en particular coccidiostatos y antimicrobianos. Existen problemas conocidos con este tipo de práctica como son: mezclas heterogéneas, inactivación de principios activos y generación de polvos tóxicos para las personas que preparan el alimento. En algunas plantas de alimento se adiciona del 1 al 3% de aceite de soya para evitar este efecto.

En el caso de los antibióticos se han desarrollado productos *blindados* que pueden ser incluidos desde el peletizado del alimento o su mezclado. Dichas formulaciones permiten que el principio activo se mantenga protegido al efecto del calor y de la interacción con minerales.

Hoy por hoy se están desarrollando productos que suelen denominarse *inteligentes*, pues ofrecen la ventaja de que no requieren incluirse en el peletizado. Estos productos cuentan con vehículos que consienten una liberación que puede ser sostenida y programada en el sitio anatómico deseado; el objetivo es lograr concentraciones terapéuticas constantes. El tamaño de estos productos debe ser lo más parecido al alimento que se les esté proporcionando a las aves en ese momento y que no sea más pesado debido a que tenderá a sedimentarse. Se han realizado estudios en los que se ha demostrado que si el alimento es de tamaños distintos se favorece la selección de ciertas partículas y disminuye el consumo de otras. En general, el alimento con tamaño de 1 042 a 2 242 μm favorece el consumo y mejora la digestión, en comparación con alimento de partícula muy fina.

Los avances en etología han permitido lograr un desarrollo óptimo de la mayoría de las especies; en las aves se han realizado muchos estudios para comprobar la influencia que tiene la luz en el consumo de agua y alimento. Se ha llegado a la conclusión de que las aves cuentan con mecanismos muy sofisticados y estructuras ópticas y anatómicas especializadas que modifican su comportamiento en general. La selección y el mejoramiento genético del pollo han llegado a tal punto que la forma y frecuencia de alimentación no son suficientes para suplir las necesidades que requiere, a pesar de consumir un alimento nutricionalmente balanceado; estos animales no logran expresar de manera óptima su potencial genético, razón por la cual las formas para estimular el consumo de alimento adquieren importancia. Una posible forma de incentivar la ingestión de alimento en el pollo de engorda, es estimulando el sistema sensorial. Por ejemplo, suministrando alimento con colores y formas definidas. En estudios recientes se concluye que es factible la utilización de colorantes en la formulación de dietas para pollos de engorda, en especial el color verde, debido a que se estimula el consumo de alimento. Este hecho puede aprovecharse para el desarrollo de productos farmacológicos de este color.

## Glosario

**Ablandamiento.** Proceso que reduce la dureza del agua tanto por precipitación o por un proceso de intercambio iónico.

**Acuífero.** Una lámina subterránea de roca porosa que contiene agua.

**Adsorción.** El proceso por el cual un gas, vapor, materia disuelta o partículas suspendidas son captados y adheridos en la superficie de otro material, tanto por fuerzas físicas como químicas.

**Aereación.** Mezcla vigorosa del agua para disolver oxígeno y desprender el dióxido de carbono, remover compuestos olorosos y facilitar reacciones oxidativas.

**Bloom de algas.** Prolífico crecimiento de algas debido al enriquecimiento de nutrientes originando una seria reducción de la calidad del agua.

**Cal.** Nombre común para el hidróxido de calcio.

**Carbón activo.** Hecho de materiales como carbón mineral o cáscaras de coco, tiene una estructura con una muy alta porosidad, la cual permite adsorber materia orgánica disuelta y ciertos gases diluidos del agua.

**Cloraminas.** Compuestos formados por la reacción en el agua del cloro con el amoniaco.

**Coadyuvantes de coagulación.** Un compuesto añadido al agua para ayudar a la coagulación. Éstos son generalmente iones orgánicos de gran tamaño cuya carga ayuda a formar flóculos mayores.

**Coagulación.** El proceso por el cual pequeñas partículas de flóculos comienzan a aglomerarse en partículas de mayor tamaño las cuales sedimentan con más rapidez.

**Coagulante.** Por lo regular, una sal de aluminio o de hierro añadida al agua para formar un precipitado de hidróxido.

**Desalinización.** Eliminación de sales disueltas del agua salina con objeto de hacerla potable.

**Desnitrificación.** Reducción de nitrato en nitrógeno gas.

**Eutroficación.** La sobreproducción de organismos autótrofos, en especial algas y cianobacterias, que son consumidoras de oxígeno, causan anoxia o hipoxia de las aguas profundas. Al liberarse el fósforo en concentraciones excesivas ocasionan este fenómeno que es el enriquecimiento excesivo de las aguas superficiales con nutrientes minerales.

**Floculación.** Proceso por el cual pequeñas partículas suspendidas se aglomeran para formar flóculos mayores. En general para llevar esto a cabo se adicionan al agua sales de aluminio y de hierro.

**Índice de Langelier.** Una ecuación para calcular la corrosividad del agua.

**Lavado por retroceso.** Proceso en el cual se invierte el flujo a través de los filtros de arenas o de las resinas de intercambio iónico para despegar el lecho y expulsar cualquier materia suspendida recogida.

**Lixiviación.** Filtración de contaminantes de la superficie a los mantos de agua subterráneos.

**Ósmosis inversa.** Proceso para eliminar los iones y los compuestos orgánicos disueltos del agua por medio del paso bajo presión a través de membranas semipermeables.

**Oxidación.** Reacción química en la cual el contenido de oxígenos de un compuesto se incrementa, o en el cual los electrones de un ion o compuesto se eliminan. El hierro soluble se transforma en insoluble cuando se oxida y precipita en disolución.

**Plumbosolvencia.** Solubilidad del plomo en el agua.

**Reducción.** Es un proceso químico por el cual se añaden electrones a un ion compuesto, o por el que se reduce el contenido de oxígeno.

## Lecturas recomendadas

Adams A, Cunningham F, Murger L. Some effects on layers of sodium sulfat and magnesium sulfate in their drinking water. Poultry Sciencia 1975; 54:707-714.

American Society of Civil Engineers. American water works associations. Water treatment plant design. 2ª ed. U.S.A. McGraw-Hill. 1990.

Arbor Acress Industry Impressions. Influence of feed form on broiler performance. 2005. Disponible en: www.aviagen.com

Avadhesh Kumar RS, Chauchan RS, Singh NP. Immunopathologic effect of lead on cell mediated immunity in chickens. Indian Journal of Veterinary Pathology. 1998; 22(1):22-25.

B. D. Lott, J. D. May, J. D. Simmons and S. L. Branton. The Effect of Nipple Height on Broiler Performance. Poultry Science, 2001; 80:408-410.

Barton T. Relevance of water quality to broiler and turkey performance. Poultry Science. 1996; 75:854-856.

Brian D. Fairchild and Casey W. Ritz. Poultry drinking water primer. The University of Georgia. Disponible en: http://pubs.caes.uga.edu/caespubs/pubcd/B1301.htm, 2006.

Carmichael WW. Cyanobacteria secondary metabolites (review). Journal Applied Bacteriology. 1992; 72:445-459.

Castellanos F. Aves de corral. 2a. edición. Trillas. México 1999.

Coetzee C, Casey N, Meyer J. Fluoride tolerance of lating hens. British Poultry Science, 1997; 38:597-602.

Comisión Nacional del Agua. El agua: recurso estratégico y asunto de seguridad nacional. México, DF. CNA, 2001.

Cortés E. Grupo Avícola El Peñón. Cuernavaca, Morelos.

Cuca M, Ávila E, Pro A. Alimentación de las aves. México. Universidad Autónoma de Chapingo, 1996.

Curtis L, Aristón J, Donald J, Eckman M. Key water factors for broiler production. The Alabama Poultry Engineering and Economics Newsletter 2000; 7- September.

Departamento de aves. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México.

Desinfección de agua por medio de luz ultravioleta. Simposio regional sobre calidad del agua: desinfección efectiva / Lima 27-9 octubre 1999.

Eckman MK. Chemicals used by the poultry industry. Poultry Science. 1994; 73:1429-1432.

Fraga M. Alimentación de los animales monogástricos. Ediciones Mundiprensa. España 1985.

Frame D. Daily water comsumption of turkeys raised in Utah. Utah State University Extension 2002; August.

G.v.d. Broek, M.v.d.Bergh, and B. Ebbinge, Selko BV, Tilburg. Clean drinking water during production by use of organic acids. World Poultry. 19 (1). Disponible en; www.AgriWorld.nl

Garner RJ. Veterinary Toxicology, 3rd ed. England: Bailliere Tindall & Cassell 1967.

Gray NF. Calidad del agua potable. Problemas y soluciones. España. Editorial Acribia. 1994.

Growing Phase. 2006 Poultry Science Association, Inc.

Guías para la calidad del agua potable. Recomendaciones OMS Ginebra. 1995. Segunda edición. Vol. 1.

H. B. Wright y W.L. Caims. Organización Mundial de la Salud-Organización Panamericana de la Salud.

Hojas de divulgación técnica. OMS. 1992.

Hulzenbosh Jan. The advantages and disvantages of drinking systems. World Poultry. 2004; 20 (5):20-23.

II Jornada Médico Avícola. Departamento de Producción Animal: Aves. FMVZ. UNAM. 1991; 224-237.

Jensen L, Casey J, Savage S, Brittons W. An association of hardness of water with incidence of fatty liver syndrome in laying hens. Poultry Science. 1976; 55:719-724.

Jonas Långmark, Michael, V. Storey, Nicholas J. Ashbolt and Thor-Axel Stenstro. Accumulation and Fate of Microorganisms and Microspheres in Biofilms Formed in a Pilot-Scale Water Distribution System. Applied and environmental microbiology. 2005; 71 (2): 706-712.

La importancia del agua de bebida en la producción avícola. Los avicultores y su entorno 2001; 4(22):51-53.

Leeden F, Troise F y Keith D. The water encyclopedia. 2th ed. Michigan, USA. Lewis Publisher. 1990.

Leeson and J.D. Summers. Commercial Poultry Nutrition. 2nd ed. Canada. University Books. 1997.

Lentech. Desinfección. Cloro. Disponible en: http://www.lenntech.com/Desinfeccion-del agua-desinfectantes-cloro.htm

Management of nipple watering system for broilers. Charles H. Goan. University of Tenesse. Agricultural Extension Service. Animal Science-Poultry. Disponible en: http://www.utextension.utk.edu/publications/pbfiles/pb1533

Manual de manejo de pollo de engorde. Ross breeders. Scotland. UK.

Marks HL. Role of water in regulating feed intake and feed efficiency of broilers. Poultry Science. 1981; 60:698-707.

May JD, Lott BD and Simmons JD. Water comsumption by broilers in high cyclic temperatures: Bell versus nipple waterers. Poultry Science. 1997; 76:944-947.

May JD, Lott BD. Feed and water consumption patters of broilers at high environmental temperatures. Poultry Science. 1992; 71:331-336.

May JD, Lott D. Water management for best performance with broilers. Poultry Digest. Supplement 1996; 55:7-112.

Moloy Roy RK, Ghost TK, Chakraborty AK, Basak DK. Induced arsenic toxicity in ducks. Indian Journal Veterinary Pathology. 1996; 20(2):140-141.

Morse D. Impacts of water and air quality legislation on the poultry industry. Poultry Science. 1996; 75:857-861.

Mubarak M, Sharkawy AA. Toxopathology of gout induced in laying pullets by sodium bicarbonate toxicity. Env Toxicol and Pharmacol 1999; 7 (4):227-236.

North M, Bell D. Commercial chicken production manual. 4th ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1990.

NRC, 1994. Nutrient Requirements of Poultry, 9th ed, National Academy of Sciences, Washington, D.C.

Nutrient Requirement of Poultry. National Academy Press. 8nd ed. Washington 1984.

Organización Panamericana de la Salud, Guías para la calidad del Agua Potable. Vol. 2. EUA, 1987.

Pesti GM. Water consumption of broiler chickens under commercial conditions. Poultry Sci 1985; 64:803-808.

Pontes M, Castello J. Alimentación de las aves. España. Real Escuela de Avicultura. 1995.

Pope C. Poultry production's enviromental impact on water quality. Poultry Science. 1991; 70:1123-1125.

Quintana JA. Avitecnia, 3a ed. México: Trillas, 1999.

Rigola M. Tratamiento de las aguas residuales. Aguas de proceso y residuales. Colombia. Grupo Editor Alfaomega. 1999.

Rodríguez P. Calidad del agua. Boletín Con Leche 2002; (7): 1, 2 y 4.

Romero JA. Potabilización del agua. 1999. Editorial Alfaomega.

Romero. JA. Calidad del agua. 2ª ed. Méx. Alfaomega. 1999.

S. Parsons, N. P. Buchanan, K. P. Blemings, M. E. Wilson, and J. S. Moritz. Effect of Corn Particle Size and Pellet Texture on Broiler Performance

Salazar, GN. Calidad del agua en la industria avícola (tesis de licenciatura). México D. F. Universidad Nacional Autónoma de México, 2002.

Scott M, Nesheim M, Young R. Nutrition of the chickens. 3rd ed. USA. Ithaca New York: M.L. Scott & Associates. Cornell University, 1982.

Sell JL. Cadmiun and the laying hen: apparent absorption, tissue distribution and virtual absence if transfer into eggs. Poultry Science. 1975; 54:1674-1678.

Sharpley A. Symposium: Reducing the environmental impact of poultry production: Focus on phosphorus. Agricultural phosphorus, water quality, and poultry production: are they compatible. Poultry Science. 1999; 78:660-673.

Shlosberg A, Bellaiche M, Berman E, Ben David and. Comparative effects of added sodium chloride, ammonium chloride, or potassium bicarbonate in the drinking water of broilers, and feed restriction, on the development of the ascites syndrome. Poultry Science. 1998; 77:1287-1296.

Sobre el consumo en pollos. Facultad de Ciencias Agropecuarias Vol. 6 No. 1 Marzo 2008.

Stanley V, Bailey J, Krueger W. Research note: effect of iodine-treated water on the performance of broiler chickens reared under various stocking densities. Poultry Science. 1989;68:435-437.

Sumano LH, Negrón G, Fernández G. Consideraciones prácticas y fármacológicas para medicación de antibacterianos en avicultura. Revista Científica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Zulia. 2000. Vol. X (3), 251-266.

Susan Watkins. Higiene en las conducciones de bebida. University de Arkansas. 2007. Disponible en:http://www.aviagen.com

Swayne DE, Radin MJ. The pathophysiological effects of water and feed restriction in chickens. Avian Pathology. 1991; 20:649-661.

Tebbutt THY. Fundamentos de control de calidad del agua. Noriega Editores. México 1999.

Understand broiler drinking behavior to achieve better flock performance.

Underwood EJ. The mineral nutrition of livestock. 2nd ed. England: Commonwealth Agriculture Bureau, 1981.

Universidad Nacional Autónoma de México. Sistema de Universidad Abierta. Alimentación de las aves. Facultad de Medicina Veterinaria, México, 1996.

Vermeulen B, De Backer P y Remon JP. Drug administration to poultry. Advanced Drug Delivery Reviews. 2002; 54:795-803

Vivas Q. N. J., Cerón F. L., Guaca C.T. Efecto del color en el alimento

Vodela JK, Renden JA, Lenz SD, McElheenney WH, Kemppainen BW. Drinking water contaminants (arsenic, cadmium, lead, benzene and trichloroethylene). 1. Interacction of contaminants with nutritional status on general performance and immune function in broiler chickens. Poultry Science. 1997; 76:1474-1492.

Vodela JK, Renden JA, Lenz SD, McElheenney WH, Kemppainen BW. Drinking water contaminants (arsenic, cadmiun, lead, benzene and trichloroethylene). Effects on reproductive performance, egg quality, embryo toxicity in broiler breeders. Poultry Science. 1997; 76:1493-1500.

Wages, D P. Water consumption, antibacterial intake influenced by many factors. Poultry Digest. 1993; 52:10-12.

Waldroup P. Nutritional approaches to reducing phosphorus excretion by poultry. Poultry Science. 1999; 78:683-691.

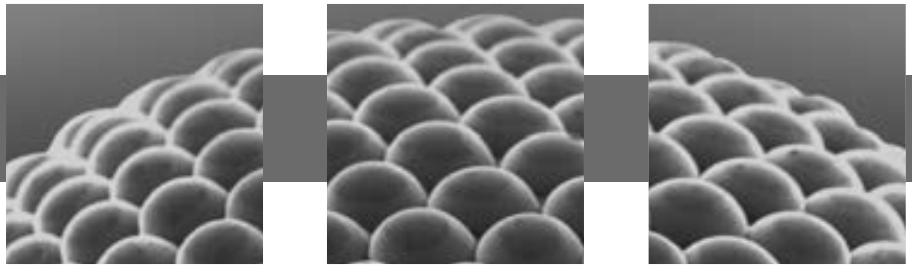
Ward T, Watkins K, Southern L. Interactive effects of dietary copper and water copper level on growth, water intake, and plasma and liver copper concentrations of poults. Poultry Science. 1994; 73:1306-1311.

Weltzien E. La calidad del agua de bebida para las aves: niveles de minerales y bacterias aceptables. Tecnología Avipecuaria. 1996; 13(153):68-70.

Yalda A, Forbes J. Food intake and growth in chickens given foods in the wet form with and without access to dinking water. British Poultry Science. 1995; 36:357-369.

Zhang D, Moreng RE, Balnave D. Reproductive performance of artificially inseminated hens receiving saline drinking water. Poultry Science. 1991; 70:776-779.

# Capítulo 8



# Promotores del crecimiento

## Introducción

Durante los últimos 50 años la industria avícola ha evolucionado a grandes pasos en áreas como nutrición, ingeniería genética, manejo y bioseguridad lo que, en conjunto, redundó en una mayor eficiencia en el desarrollo de las parvadas (ganancia diaria de peso, conversión a músculo o producción de huevo). Sin embargo, al ser para la industria avícola un paradigma el uso de antibacterianos como promotores del crecimiento —como lo es en muchos otros rubros de la producción pecuaria—, y dada la problemática mundial en el medio ecológico, las empresas han debido considerar las reacciones que causa el uso de germicidas en la salud y bienestar públicos.

En las últimas cuatro décadas, como suplemento, fue común añadir antibióticos al alimento de las aves a fin de estimular su crecimiento y para protegerlas de microorganismos patógenos (aunque también actúan contra los no patógenos). Lo anterior llevó a un gran número de investigaciones sobre los efectos benéficos de estas prácticas y sus posibles implicaciones en la salud pública.

En el **cuadro 8.1** se presentan las principales especies de bacterias colonizadoras de diferentes segmentos del intestino en aves.

La gama de aditivos utilizados con miras a promover el rendimiento es muy amplia. Bajo este término se incluyen sustancias tan diversas como algunos *suplementos* de vitaminas, provitaminas, minerales, etc.; sustancias *auxiliares* como antioxidantes, emulsionantes, saborizantes, etc. agentes para *prevenir* enfermedades, como coccidiostatos y otras sustancias medicamentosas y agentes *promotores del crecimiento* como antibióticos, probióticos y enzimas.

Dentro del grupo de los *aditivos antibióticos* están aquellos que se utilizan como promotores del crecimiento de los animales y que también se denominan "modificadores digestivos": la bacitracina, flavomicina, avilamicina, enramicina, entre otras. Más de 300 antibióticos se han usado como promotores del crecimiento. En la actualidad, y para este propósito, sólo un pequeño porcentaje de antibacterianos es aceptado por los países de la Comunidad Económica Europea (CEE) y otros de América y Asia.

La mayoría de estos productos no son del todo eficaces, pues su baja dosificación tiende a generar resistencias bacterianas; un porcentaje de éstos resultan tóxicos para las especies y algunos más generan residuos en los tejidos o en los productos de origen animal potencialmente peligrosos para la salud pública. Aun así, los antibióticos promotores del crecimiento (APC) son los aditivos a los que más se recurre en la industria pecuaria.

Según estudios recientes realizados en países de la CEE, la industria pecuaria consume 4 700 toneladas de antibióticos, lo que representa cerca del 35% del total de los antibióticos utilizados en todas las áreas; de éstos, 786 toneladas (un 6% del total) se usan como aditivos promotores del crecimiento. Es importante señalar que en los últimos 20 años esta cifra disminuyó casi en 50%, dada

**Cuadro 8.1 Principales bacterias colonizadoras en diferentes segmentos del intestino en aves**

| Bacteria | Duodeno | Yeyuno | Íleon | Ciego |
|---|---|---|---|---|
| *Streptococcus* sp | 36.6 | 8.9 | 16.8 | 0.7 |
| *Staphylococcus* sp | 0.4 | - | 0.5 | - |
| *Lactobacillus* sp | 19.0 | 33.8 | 59.0 | - |
| *Escherichia coli* | 5.4 | 33.0 | 14.7 | - |
| Cocos anaerobios | 1.8 | 0.9 | 0.5 | 14.2 |
| *Eubacterium* sp | 26.4 | 22.6 | 7.8 | 60.6 |
| *Propionibacterium* sp | 0.3 | 0.4 | - | - |
| *Clostridium* sp | 1.8 | 0.4 | - | 2.1 |
| *Fusobacterium* sp | 3.7 | - | 0.5 | 6.2 |
| *Bacteroides* sp | - | - | - | 12.8 |
| Anaerobios sin identificar | 3.1 | - | 0.2 | - |
| Anaerobios facultativos | 61.4 | 75.7 | 91.0 | 0.7 |
| Anaerobios | 38.6 | 24.3 | 9.0 | 99.3 |

la restricción que, tanto los organismos internacionales como los de la propia CEE, han impuesto sobre este tipo de productos. Desde 1986, por ejemplo, el gobierno sueco prohibió el uso de APC, no sin especificar que los antibacterianos sólo pueden utilizarse con fines terapéuticos, y no en la promoción de crecimiento o rendimiento de las especies. Otros estados miembros de la CEE (Dinamarca, Alemania y Finlandia) impusieron varias cláusulas para restringir o prohibir ciertos antibióticos, como la avoparcina, tilosina, espiramicina, bacitracina y virginiamicina. Por último, en 1997, la CEE prohibió el uso de avoparcina en nutrición animal, y en 1998 el Consejo de Ministros de este organismo suspendió la autorización para usar como aditivos los siguientes productos: fosfato de tilosina, espiramicina, bacitracina de zinc y virginiamicina. Unos años más tarde —se espera que para el 2006— también podrían retirarse del mercado promotores del crecimiento como la flavomicina, avilamicina, monensina y salinomicina.

Los comités de salud más importantes de la CEE han considerado cuatro componentes ecológicos de transferencia de resistencias bacterianas: humanos, animales, plantas y mantos freáticos los que tienen, como factor común entre ellos, los antimicrobianos, bacterias y los genes que codifican la resistencia.

En animales, el uso de antibióticos, sobre todo de promotores del crecimiento, fue el principal factor de riesgo, como demuestran las tendencias en las pérdidas de resistencia bacteriana que se reportan en las **figuras 8.1** y **8.2**. No obstante, en opinión de muchos especialistas, cualquier impacto que el retiro de los antibacterianos promotores tenga en la resistencia bacteriana se verá mermado por el aumento en las enfermedades bacterianas de los animales de granja y el uso consecuente de antibióticos en forma terapéutica.

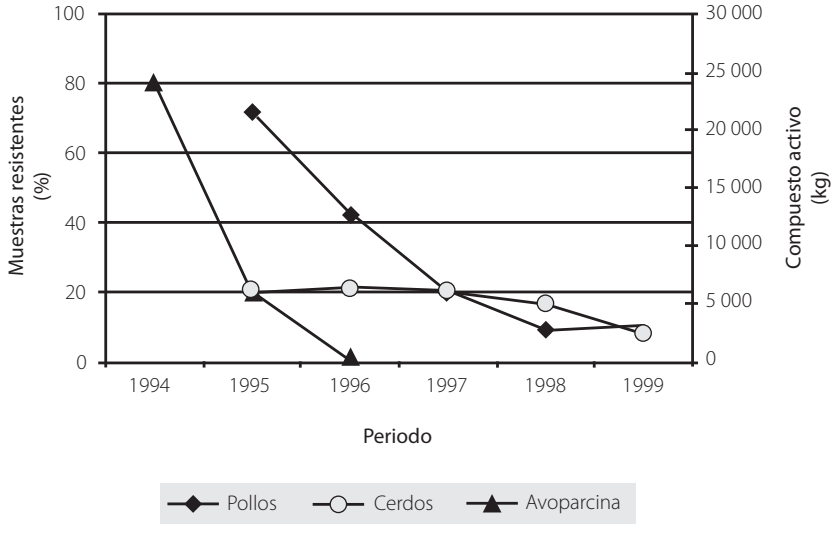



**Figura 8.1** Tendencia en Dinamarca a la ocurrencia de resistencia a avoparcina entre *Enterococcus faecium* de pollos y cerdos y el consumo de este promotor del crecimiento.

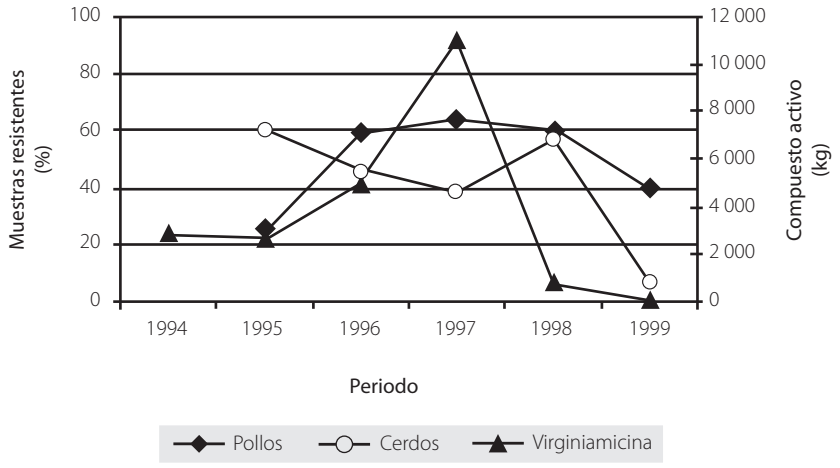



**Figura 8.2** Tendencia en Dinamarca a la ocurrencia de resistencia a virginiamicina entre *Enterococcus faecium* de pollos y cerdos y el consumo de este promotor de crecimiento.

No obstante lo anterior y pese a los efectos benéficos de los APC, las presiones económicas mundiales causarán su prohibición en la CEE y quizá en países como Estados Unidos y Canadá, lo que implica que se deberán poner en práctica estrategias alternativas para contrarrestar los efectos negativos en el comportamiento productivo de los animales por el retiro de los APC de sus alimentos. Para alcanzar estos objetivos convendría considerar las siguientes medidas: mejorar el manejo y bienestar de los animales; cambiar la composición de ciertos elementos de la dieta, y buscar y evaluar todas las posibles alternativas.

La CEE ha marcado una serie de características y propiedades que debe tener un promotor del crecimiento del grupo de los antibacterianos:

- Debe demostrarse su efecto favorable en los animales de producción.
- No debe representar un riesgo ni poner en peligro la salud de los animales o de los humanos.
- Su naturaleza y niveles deben ser controlables.
- Los niveles administrados no deben ser iguales o sobrepasar los que se proporcionan con fines terapéuticos.
- No debe tener una finalidad terapéutica en medicina humana o veterinaria.

Respecto de los aditivos permitidos, la CEE los clasifica de la siguiente manera:

1. Antibióticos.
2. Sustancias antioxidantes.
3. Sustancias aromáticas y saborizantes.
4. Coccidiostáticos y otras sustancias medicamentosas.
5. Emulsionantes, estabilizantes, espesantes y gelificantes.
6. Colorantes, incluidos los pigmentos.

7. Conservadores.
8. Vitaminas, provitaminas y otras sustancias de efecto químicamente análogo o bien definidas.
9. Oligoelementos.
10. Agentes ligantes, antiaglomerantes y coagulantes.
11. Reguladores de la acidez.
12. Enzimas.
13. Microorganismos.
14. Ligantes de radionucleidos.

Es importante considerar que estas prohibiciones conllevan una serie de desventajas; una de las más importantes: el notable incremento en el costo del control de enfermedades subclínicas. En estudios realizados en Europa se señala que, al menos en Holanda, se redujo la eficacia en la utilización de alimento entre el 3 y 8%. El sector productivo más afectado por la prohibición de los APC son las granjas donde los estándares de higiene y manejo no son adecuados.

En 1998, los reportes estadísticos del Consejo Danés de Avicultura, que incluye a casi todas las parvadas comerciales, concluyó que el consumo de alimento promedio en 42 días de edad se incrementó de 1.78 kg antes de la prohibición a 1.82 kg de pollo vivo después de la prohibición. También se ha observado un aumento en el número de parvadas que sufren de enfermedades relacionadas con *Clostridium perfringens*, como enteritis necrótica y hepatitis crónica.

En contraste, se demostró que en los países de la CEE la flavomicina, que no ha sido prohibida a 4 mg/kg de alimento, mejora de manera significativa la conversión alimenticia de pollos de engorda alimentados con dietas de cebada o trigo manejados bajo condiciones estrictas de higiene.

Entre las principales consecuencias que tuvo la prohibición del uso de APC se mencionan:

I) heces líquidas en pollos de engorda y otras aves engordadas en piso, debido a enteritis necrótica producida por *Clostridium* sp.
II) coccidiosis en pollos de engorda y otras aves si el uso de ionóforos anticoccidiostáticos no es permitido en el alimento.

Otro factor a ponderar es el de los APC sobre las características contaminantes de las excretas y los gases que se generan. Los APC reducen la producción de metano y la excreción de nitrógeno y fósforo; por ello, se estima que su prohibición en cerdos, aves y rumiantes en Alemania, Francia y el Reino Unido aumentará cada año la emisión de nitrógeno y fósforo al ambiente en 78 000 toneladas, y la producción de metano (importante en el efecto invernadero de las grandes ciudades) en 1 246 000 $m^3$/día.

## ❑ Mecanismos de acción de los APC

Los APC provocan modificaciones en los procesos digestivos y metabólicos de las aves, lo que se traduce en una mayor eficacia en la utilización de los alimentos y, por ende, en ganancias signifi-

cativas en el peso, y el objetivo productivo de la empresa avícola. Algunos procesos metabólicos modificados por los APC son:

- Excreción de nitrógeno.
- Eficiencia de las reacciones de fosforilación en las células.
- Síntesis proteica.

Los APC también producen alteraciones en el tubo digestivo, como:

- Cambios en la composición de la flora digestiva (disminución de agentes patógenos).
- Reducciones en el ritmo de tránsito de la digesta.
- Aumentos en la absorción de algunos nutrientes (p. ej., vitaminas).
- Baja en la producción de amoníaco, aminas tóxicas y otras toxinas que deben ser inactivadas a nivel hepático.
- Adelgazamiento del grosor de las vellosidades de la mucosa intestinal.

El establecimiento de una población bacteriana en el tubo digestivo de las aves se inicia en las primeras horas de vida; los diferentes tipos de microorganismos colonizantes son bastante sensibles a cualquier cambio que ocurra en el TGI, como pH, temperatura, nutrientes, fluidos, etc., lo que conlleva a una estrecha relación entre el pH y el tipo de bacterias de la flora bacteriana de las aves; asimismo, se sabe que un pH ácido va a inhibir en su mayoría, el crecimiento de bacterias patógenas. Cabe mencionar que, al nacer, las aves tienen un pH que fluctúa entre 5.5 y 6.0, lo que facilita la proliferación de bacterias patógenas; además, las aves jóvenes no tienen la capacidad suficiente para producir ácido clorhídrico y, así, mantener un pH bajo que evite dicha proliferación.

La flora bacteriana tiene un efecto directo sobre la función y metabolismo del lumen intestinal, por lo que las modificaciones positivas en la microflora reducen las demandas metabólicas de las aves, ya que algunos nutrientes se obtienen, de modo directo, de los metabolitos de las bacterias; con la administración de antibióticos o probióticos, también resulta beneficiada la tasa de recambio de las células de la mucosa luminar, en tanto se reduce o modifica la microflora.

Antes de que se prohibiera el uso de APC se inició la búsqueda de alternativas para sustituir a los antibacterianos. Productos que demostraron cierto porcentaje de efectividad fueron los ácidos orgánicos (ácidos fórmico, propiónico, fumárico, cítrico, láctico, etc.), que tienen la capacidad de disminuir el pH en el tubo gastrointestinal al inhibir el desarrollo de bacterias patógenas. Sin embargo, no se sabe a ciencia cierta si estos ácidos son capaces de destruir o inhibir el crecimiento de *Salmonella* sp —uno de los patógenos que mayor problema causan en la avicultura—, y que sí es posible controlar con APC.

A continuación se presentan los principales grupos promotores del crecimiento o rendimiento.

## ❑ Ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos o inorgánicos son utilizados con profusión en Europa por su capacidad acidificante que, como se mencionó, inhiben o disminuyen el crecimiento de salmonelas y otros patógenos.

En su forma disociada, los ácidos orgánicos (fórmico, láctico, acético, propiónico, cítrico, málico y fumárico) producen iones $H^+$, los que reducen el pH del microambiente celular y provocan, con ello, desbalances energéticos de las bacterias al tratar de reestablecer su metabolismo; los aniones RCOO— producidos por los ácidos tienen la capacidad de interferir con el ácido desoxirribonucleico (ADN), en específico, en la síntesis de proteínas bacterianas, lo que protege de infecciones bacterianas intestinales, sobre todo a los animales jóvenes. Los ácidos orgánicos, además, mejoran los procesos digestivos a nivel del estómago, en especial, el tránsito estomacal de los alimentos, y pueden ser absorbidos, con lo que constituyen una fuente adicional de nutrientes.

La efectividad de los ácidos orgánicos en las aves depende, sobre todo, de la composición de las dietas y de la capacidad amortiguadora que tengan. Esto es, de la capacidad para neutralizar los ácidos orgánicos. Sus inconvenientes, en tanto, están relacionados con su administración, ya que la mayoría son sustancias corrosivas que cuando se les maneja en dosis altas alteran en modo notable la palatabilidad de los alimentos, con la consiguiente disminución en el consumo. Para evitar lo anterior se proponen como alternativas: combinar, en dosis bajas, ácidos orgánicos con otros aditivos, como los probióticos, prebióticos, simbióticos, etc. A manera de guía, en el **cuadro 8.2** se presentan las concentraciones y pH de las principales secreciones de las aves a nivel gástrico, y en el **cuadro 8.3** se da cuenta de los tiempos de vaciamiento gástrico, lo que es de suma importancia en las prácticas de acidificación del TGI con promotores del crecimiento.

## ❑ Enzimas

El uso de enzimas en el alimento es una práctica común en la industria avícola. Favorecen la digestión y absorción de los alimentos al provocar la degradación previa de nutrientes (predigestión). Tal es el caso de las enzimas que actúan contra glucanos y fitatos, de difícil digestión para las aves. La mayoría de las enzimas son productos de fermentaciones de hongos y bacterias. La absorción de algunos nutrientes propician la conversión alimenticia. Estas enzimas (proteínas) que catalizan diversas reacciones bioquímicas, favorecen la digestibilidad de algunos nutrientes, complementan la actividad de las enzimas propias del tubo digestivo, reducen la excreción de algunos compuestos (fósforo y

**Cuadro 8.2 Principales rangos del pH de las secreciones gástricas en aves comparadas con los humanos**

| Parámetro | Unidades | Aves | Humanos |
|---|---|---|---|
| Volumen | ml/h<br>ml/kg/h | 15.4<br>8.8 | 60<br>0.86 |
| Concentración ácida | meq/ml | 93 | 36 |
| Secreción ácida | meq/h<br>meq/kg/h | 1.36<br>0.78 | 2.16<br>0.03 |
| Concentración de pepsina | Unidades pepsina/ml | 247 | 1 035 |
| Secreción de pepsina | Unidades pepsina/h<br>PU/kg/h | 4 256<br>2 430 | 62 100<br>862 |

**Cuadro 8.3 Tiempo de vaciamiento gástrico de algunos productos en aves**

| Producto | Tiempo de estancia |
|---|---|
| Grasa | 2:33 |
| Sucrosa | 2:34 |
| Lactosa | 2:04 |
| Glucosa | 2:34 |
| Celulosa | 2:12 |
| Cáscara de avena | 2:20 |
| Grasa de origen animal | 2:20 |

nitrógeno), disminuyen la viscosidad intestinal y optimizan la tasa de paso del alimento a través del intestino. En consecuencia, reducen el grado de fermentación microbiana en el intestino delgado.

Cabe mencionar que las enzimas son específicas en alto rango, por lo que sólo serán útiles en las raciones que contengas los sustratos de las enzimas aplicadas. En consecuencia, el tipo de cereal y las enzimas influyen de manera directa en las cuentas de *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli* en el yeyuno de pollos. Por ejemplo, las cuentas de *C. perfringens* son mayores en pollos alimentados con cebada, y la inclusión de enzimas reduce estas cuentas (ver **figura 8.3**). Conviene recordar que toda enzima, al ser una proteína, es termolábil, por lo que su manejo debe ser muy cuidadoso, evitándose las altas temperaturas en la preparación de premezclas o aun alimento terminado de las granjas. Entre las principales enzimas utilizadas en la industria pecuaria se pueden mencionar: α-glucanasa, xilanasa, α-amilasa, α-galactosidasa, fitasas, celulasas y proteasas.

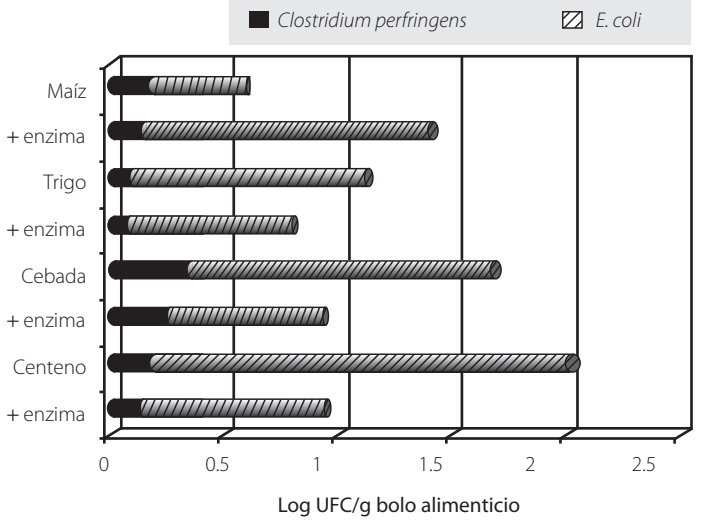



**Figura 8.3** Efecto de la adición de enzimas sobre las cuentas de *Clostridium perfringens* y *E. coli* en yeyuno de pollos de 25 días de edad, alimentados con diferentes cereales.

## ❑ Probióticos

Son cultivos de microorganismos (bacterias, hongos y levaduras) que tienen un actuar competitivo, ya sea de forma directa (por crecimiento poblacional) o indirecta (por producción de inhibidores) sobre bacterias patógenas en el TGI (gramnegativas, en especial). Al generarse un crecimiento considerable del probiótico se da una competencia física (espacio y localización) por nutrientes; hay producción de ácidos, secreción de bacteriocinas e inmunidad cruzada a nivel de lumen intestinal. Entre los microorganismos que más se llegan a utilizar se encuentran *Aspergillus* sp, *Bacillus* sp, *Bacteroides* sp, *Bifidobacterium* sp (*bifidum, adolescentis, animalis, infantis, longum, thermophilum,* etc.*)*, *Lactobacillus* sp (*acidophilus, casei, delbrueckii subsp bulgaricus, brevis, cellobiosus, curvatus, fermentum, lactis, plantarum, reuteri)*, *Leuconostoc* sp, *Pedicoccus* sp, *Propionibacterium* sp, *Sacharomyces* sp y *Estreptococcu*s sp (*cremoris, salivarius* subsp *thermophilus, faecium, diacetylactis*).

## ❑ Prebióticos

Otra alternativa promisoria para sustituir los antibióticos como APC son los prebióticos, que no son sino pequeños fragmentos de carbohidratos. Su inclusión en las dietas de aves comerciales se basa en su potencial para mejorar la nutrición animal. Además, estos carbohidratos pueden estimular en forma selectiva balances microbianos en beneficio de las aves.

Dentro de este grupo, los más estudiados son los mananoligosacáridos y los fructoligosacáridos. Los primeros tienen la facultad de inhibir la adhesión de ciertas cepas de microorganismos patógenos a la pared del TGI, mientras actúan como nutrientes para otros organismos benéficos para los animales. Los mananos se fijan a las terminaciones de lectina de las bacterias patógenas, con lo que impiden a éstas fijarse en las células epiteliales del intestino. De esta manera disminuye la incidencia de enfermedades y mejora el comportamiento productivo de los animales.

## ❑ Simbióticos

Una forma práctica de manejar y modificar la microflora intestinal es mediante el uso de simbióticos, que resultan al combinar un prebiótico y un probiótico en el alimento. Esta mezcla aumenta el número de microorganismos (probióticos) que sobreviven en el TGI, por lo que, por lo general, se incluye un sustrato específico (prebiótico) para los microorganismos. Aunque represente una perspectiva muy interesante en el contexto de la sustitución de APC, en la actualidad existe muy poca información generada sobre el tema.

## ❑ Extractos vegetales como promotores del crecimiento

El uso de plantas y hierbas medicinales es una práctica común en algunas regiones de nuestro país; en la actualidad se ha propuesto como una de las más importantes alternativas, dada su amplia variedad y naturaleza biodegradable; algunas de las plantas utilizadas hoy en día (anís, tomillo, apio,

pimienta, orégano, chile, etc.) contienen aceites esenciales que les confieren ciertas propiedades aromáticas que, por extensión, pueden pasar a la dieta, pero no a las aves. Estos extractos incrementan la ganancia en peso de las aves.

Cítricos como la naranja, toronja, mandarina, etc., contienen bioflavonoides, es decir, sustancias que provocan algunos efectos positivos en el rendimiento de los animales. Los mecanismos de acción de éstas y otras plantas varían según los principios activos que posean. Cabe mencionar que de una sola planta es posible extraer más de cien alcaloides con características y propiedades similares.

Algunos de los mecanismos propuestos son: disminución de las oxidaciones de los aminoácidos, acción antibacteriana sobre microorganismos intestinales, promoción en la absorción intestinal de nutrientes y vitaminas, estimulación de la secreción de enzimas digestivas, aumento en la palatabilidad de los alimentos, y estimulación del sistema inmunitario de las aves.

En aves, cuando se administra *capsaicina* (extracto oleoso del chile que le da la característica de pungente) de 5 a 20 ppm no se observan diferencias significativas en la ganancia diaria de peso. Sin embargo, se percibe una marcada disminución en la colonización intestinal por *Salmonella* sp. Asimismo, se le asigna una capacidad para promover la absorción de antibacterianos. A la *canela* se le confieren propiedades de antibacteriano y enmascarador del sabor, lo que reduce la colonización intestinal por *Bacillus* sp y *Salmonella typhimurium*.

La curcumina (*Curcuma longa)* posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antibacterianas. Los aceites esenciales del aceite de hoja de laurel (*Laurus nobilis*) tienen facultades antibacterianas contra *Escherichia coli*, *Salmonella* sp y algunas otras enterobacterias. La pimienta negra (*Piper nigrum*) tiene la capacidad para combatir contra bacterias penicilina-resistentes, como es el caso de *Staphylococcus aureus*, al tiempo que mejora la biodisponibilidad de algunos agentes terapéuticos. El *clavo* presenta propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antibacterianas, sobre todo contra bacterias grampositivas. El *jengibre* (*Zinziber officinale*) presenta propiedades antibacterianas, tanto contra grampositivos como contra gramnegativos. La mayoría de estos extractos vegetales tiene un reducido índice de toxicidad, por lo que pueden utilizarse sin restricciones; no obstante, casi todos requieren de muy bajos porcentajes de inclusión.

## ❑ Arsenicales orgánicos

Los más utilizados con fines de promoción de la absorción son el ácido arsénico y su sal sódica, la roxarsona y aquellos compuestos relacionados con el ácido 3-nitro-4 hidroxifenilarsónico. El mecanismo de acción de estos productos no está bien definido pero tiene que ver —se cree— con su capacidad antibacteriana. En un inicio se permitió el uso de estos arsenicales en aves de postura, pero la toxicidad de sus compuestos (desmielinización periférica) hizo que se prohibieran. Son muy poco absorbidos del tubo digestivo y el resto se excreta en heces. Posterior a su absorción se distribuyen de manera amplia en el organismo, eliminándose en orina sin metabolizar; la completa eliminación de la administración parenteral se da de 24 a 48 horas, mientras que la oral requiere mucho más tiempo.

Como promotor del crecimiento, el **ácido arsénico** se da a las aves en concentraciones de 100 ppm y para tratamientos de septicemias por *Escherichia coli* a 250 ppm de cinco a ocho días. Cuando se aplica en aves de postura a razón de 50 a 100 mg/kg durante 15 días, las concentraciones máximas en huevo se alcanzan entre las cuatro o cinco semanas y son de 0.13 a 0.24 mg/g, respectivamente.

En aves dosificadas con 100 y 500 mg/kg de ácido arsénico se encuentran concentraciones máximas de 2.3 y 8 mg/g en hígado, y de 0.15 y 0.67 mg/g en músculo, respectivamente. Cuando se administran concentraciones de 7.5, 15 y 30 mg/kg de ácido arsénico en la dieta de gallina roja Rhode Island durante 19 días y se analiza el huevo entre los ocho y 19 días después del tratamiento, se observan concentraciones máximas de 0.2, 0.42 y 0.96 mg/g en yema y de 0.06, 0.14 y 0.3 mg/g en huevo.

Cuando las dietas son bajas en proteínas se percibe una mayor acumulación de arsénico. En aves tratadas con 200 mg/kg de arseniato sódico durante cuatro semanas se logran concentraciones hepáticas de 2.3 mg/kg, pero cuando se les mantiene con dietas bajas en proteína las concentraciones en hígado son de 5.1 mg/kg.

La **roxarsona** (ácido 3-nitro-4-hidroxifenilarsónico) posee propiedades anticoccidianas; en Estados Unidos, sin embargo, su uso sólo se permite como promotor del crecimiento en aves y pavos a 50 ppm. La mayor parte de este producto se elimina sin metabolizar. En pollos en crecimiento se administra a concentraciones de 22.7 a 45.4 g/ton, para incrementar la tasa en la ganancia de peso; además, mejora la eficacia alimenticia y de pigmentación.

## ❑ Humatos

Son derivados de la descomposición de material vegetal por bacterias; entre sus principales representantes se citan: el humus, ácido húmico, ácidos flúvicos y algunos microelementos. En un inicio fueron utilizados en agricultura para mejorar el crecimiento de algunas semillas; más tarde, tras probar que tienen una actividad como promotores del crecimiento en varias especies pecuarias, se usaron como parte de las terapias de reemplazamiento de flora bacteriana en animales con trastornos digestivos, como malnutrición y diarrea. Tiempo después se les encontró actividad sobre el balance de electrólitos y aumento de la actividad inmune en rumiantes y aves. En la actualidad se cuenta con una amplia bibliografía sobre sus efectos como promotores del crecimiento, toda vez que aumentan el metabolismo energético, reducen la mortalidad y mejoran la conversión alimenticia.

El beneficio de los humatos en la avicultura está dado por un intercambio en la fase de síntesis de albúminas, lo que resulta en 10% de aumento en la masa corporal, y entre 5 y 7% en los procesos inmunes de las aves. En un experimento llevado a cabo con pollos, se añadió un gramo de humato de sodio por litro de agua. Los resultados, registrados en la **figura 8.4**, señalan que las pérdidas disminuyeron en un 50% y la ganancia aumentó en 30%. En otro experimento, en el que se incluyeron humatos al 0.1 y al 0.2% se observó un aumento en la producción de huevo, reducción en el índice de mortalidad y una mejoría en conversión alimenticia, pero no así en la calidad del huevo. También se demostró que los humatos aumentan los niveles de hemoglobina en 11.5%, de fósforo en 6.7%, de albumina en 24.3%, y de gamma-globulina en 32%.

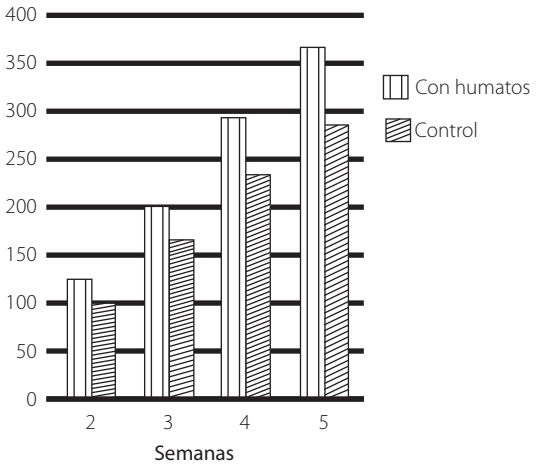



**Figura 8.4** Efectos de la suplementación con humatos sobre las ganancias semanales de peso en pollo de engorda.

## ❑ Antibacterianos promotores del crecimiento

La clasificación por grupo, sus mecanismos de acción y resistencias se resumen en el **cuadro 8.4**.

Los aditivos alimenticios antimicrobianos autorizados como promotores de crecimiento en la CEE se consignan en los **cuadros 8.5** y **8.6**, donde se mencionan las características de algunos de estos promotores utilizados con frecuencia en aves.

**Cuadro 8.4 Mecanismo de acción de los antimicrobianos en aditivos alimenticios para aves y sus mecanismos de resistencia conocidos**

| Grupo antimicrobiano | APC | Antibacteriano de uso en humanos | Mecanismo de acción | Mecanismo de resistencia | Genes de resistencia | Resistencia cruzada |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Glicopéptidos | Avoparcina<br>Ardacina | Vancomicina<br>Teicoplanina<br>Daptomicina | Inhibe síntesis de pared celular | Modificación del sitio de unión precursor de glicano | Genes *van* | |
| Macrólidos | Tilasina<br>Espiramicina | Eritromicina<br>Azitromicina<br>Claritromicina | Inhibe síntesis de proteína | Modificación del sitio de unión (metilación de 23S rRNA) | Gen *erm*, puntos de mutación | Lincosamidas estrepto-raminas |
| Polipéptidos | Bacitracina | | Inhibe síntesis de pared celular | Activa el flujo del sitio de unión, reduce la permeabilidad de membrana | Gen *bcr*, gen *bacA* | |
| Estreptograminas | Virginiamicina | Pristinamicina<br>Quinupristina + dalfopristina = Sinergia<br>Micamicina o vernamicina | Detiene al ribosoma inhibiendo la síntesis de proteína | Modificación del sitio de unión (metilación de 23S rRNA), inactivación de medicamento | Genes *erm, sat vat, vga, svh* | Macrólidos<br>Lincosamidas |

**Cuadro 8.5 Aditivos alimenticios antimicrobianos autorizados como promotores de crecimiento en la Comunidad Económica Europea**

| Sustancia/grupo químico | Especie o categoría | Edad máxima | Concentración (mg/kg) |
|---|---|---|---|
| Ardacina/glucopéptido | Pollitos | | 3-7 |
| | Pollitos | | 2.5-10 |
| | Pavo | | 5-10 |
| Bacitracina/polipéptido | Gallinas ponedoras | | 15-100 |
| | Pavo | 4 semanas | 5-50 |
| | Pavo | 26 semanas | 5-20 |
| | Otras aves | 4 y 16 semanas | 5-20 |
| | Pollos | | 5-50 |
| Falvofosfolipol/(flavomicina)/ glicofosfolípidos; | Gallinas ponedoras | | 2-5 |
| | Pavo | 26 semanas | 1-20 |
| | Otras aves | 16 semanas | 1-20 |
| Espiramicina/macrólido | Pavo | 26 semanas | 5-20 |
| | Otras aves | 16 semanas | 5-20 |
| Virginiamicina/estreptogramina | Gallinas ponedoras | | 20-40 |
| | Pavo | 26 semanas | 5-20 |
| | Otras aves | 16 semanas | 5-20 |

## ❑ Bambermicina

Se le conoce también como moenomicina, flavofosfolipol o flavomicina. Es un antibacteriano glicolípido producido por algunas especies de *Streptomyces* sp, entre las que se pueden incluir *S. bambergiensis*, *S. ghanaensis*, *S. geysirensis* y *S. ederensis*. La bambermicina se usa sólo como promotor del crecimiento en medicina veterinaria.

### *Farmacodinamia*

Evita la síntesis de peptidoglicano bacteriano por inhibición de la peptidoglicanpolimerasa impidiendo la actividad de la transglicolasa, una de las enzimas fijadoras de las penicilinas (*penicillin-binding proteins* o PBP). La unión de la bambermicina a esta enzima abate de modo directo la formación de los polisacáridos de mureína. El acoplamiento lineal de los glicanos para formar péptidos glicanos es inhibida cuando la estructura intermediadora *N*-acetilglucosaminil-*N*-acetilmuramil-(pentapéptido)-pirofosforil-undecaprenol se emplea como sustrato. La clasificación de estos PBP se da tomando en cuenta sus diferencias en masa molecular. La bambermicina actúa sobre las PBP 1a, 1b, 1c y 3, que son las polimerasas responsable de la síntesis de pared en *Escherichia coli*. En *Streptococcus pneumoniae*, la PBP 2a es el sitio blanco de la bambermicina.

Aún se desconocen las PBP inhibidas por la bambermicina en otras bacterias pero se ha identificado la sensibilidad de diversas especies de enterococos que difieren dependiendo de los diversos PBP que poseen, aun dentro de un mismo género bacteriano. Así como los PBP son el punto cardinal en las resistencias a los antibióticos β-lactámicos, también lo son para la bambermicina; sin embargo, no se ha identificado que se lleguen a dar resistencias cruzadas entre dichos grupos de antibacterianos.

### *Espectro de acción*

Su actividad más importante se da contra bacterias grampositivas, aunque llega a actuar sobre algunas gramnegativas, como *Pasteurella* sp. Sobre los estreptococos y estafilococos actúa de manera muy parecida a la penicilina G y a algunos macrólidos. La mayoría de las enterobacterias son poco sensibles. Las CMI son variables en alto grado y dependen mucho de los medios, la adición de sangre,

**Cuadro 8.6 Características de algunos coccidiostatos y promotores del crecimiento utilizados comúnmente en aves**

| Productos | Categoría | Especie | Dosis mínima (ppm) | Dosis máxima (ppm) | Retiro en huevo (días) | Retiro en carne (días) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Avilamicina | Antibacteriano | Pollo | 2.5 | 1.5 | - | 0 |
| Bacitracina de zinc | Antibacteriano | Pollo | 5 | 50 | - | 5 |
| Aprinocida | Coccidiostato | Pollo | 60 | 60 | - | 5 |
| Decoquinato | Coccidiostato | Pollo | 20 | 40 | - | 3 |
| Diclazuril | Coccidiostato | Pollo | 1 | 1 | - | 5 |
| Halofuginona | Coccidiostato | Pollo | 2 | 3 | - | 3 |
| Losalacid sódica | Coccidiostato | Pollo | 75 | 125 | - | 5 |
| Maduramicina de amonio | Coccidiostato | Pollo | 5 | 5 | - | 5 |
| Metilclorpindol | Coccidiostato | Pollo | 125 | 125 | Prohibido | 5 |
| Metilclorpindol/metilbenzoquato | Coccidiostato | Pollos | 110 | 110 | - | 5 |
| Monensina sódica | Coccidiostato | Pollo | 100 | 125 | - | 0 |
| Narasin | Coccidiostato | Pollos | 60 | 70 | - | 0 |
| Narasin/nicarbazina | Coccidiostato | Pollo | 80 | 100 | - | 5 |
| Nicarbazina | Coccidiostato | Pollo | 100 | 125 | - | 9 |
| Robenidina | Coccidiostato | Pollo | 30 | 36 | Prohibido | 5 |
| Solinomicina sódica | Coccidiostato | Pollo | 50 | 70 | - | 5 |
| Amprolio/etofabato | Coccidiostato | Pollito | 66.5 | 133 | Prohibido | 3 |
| Aprinocida | Coccidiostato | Pollito/postura | 60 | 60 | - | - |
| Diclazuril | Coccidiostato | Pollito/postura | 1 | 1 | - | 5 |
| Halofuginona | Coccidiostato | Pollito/postura | 2 | 3 | - | 5 |
| Losalacid sódica | Coccidiostato | Pollito/postura | 75 | 725 | - | 5 |
| Metilclorpindol/metilbenzoquato | Coccidiostato | Pollito/postura | 110 | 110 | - | - |
| Monensina sódica | Coccidiostato | Pollito/postura | 100 | 120 | - | - |
| Salinomicina sódica | Coccidiostato | Pollito/postura | 30 | 50 | - | - |
| Bacitracina | Antibiótico | Postura | 15 | 100 | - | 0 |
| Flacofosfolipol | Antibiótico | Postura | 2 | 5 | - | 0 |
| Virginiamicina | Antibiótico | Postura | 20 | 20 | - | - |
| Amprolio | Coccidiostato | Pollo | 62.5 | 125 | Prohibido | 3 |
| Dinitolamida | Coccidiostato | Pollo | 62.5 | 125 | Prohibido | 3 |

proteínas, ácidos grasos y variaciones de pH. El tamaño del inóculo afecta la susceptibilidad *in vitro* de las bacterias grampositivas a la bambermicina, lo que desemboca en una gran complicación para interpretar las evaluaciones de sensibilidad. *In vitro*, la bambermicina inhibe la transferencia de una gran variedad de plásmidos.

*Clostridium perfringens*, *Enterococcus gallinarum, E. casseliflavus, E. faecium*, *E. mundtii* y *E. hirae* presentan una resistencia natural a la bambermicina. En cuanto a generación de resistencias, es poca la bibliografía que toca el tema. Ninguna publicación reporta casos de resistencia adquirida, y algunas sólo aluden a resistencias de tipo natural o intrínseca. Tampoco se sabe de estudios que hayan observado resistencia cruzada con algún otro antibacteriano.

#### *Farmacocinética*

Posee una baja absorción oral y su excreción es urinaria; en aves dosificadas a 20 ppm se maneja un tiempo de retiro de cero horas.

#### *Efectos sobre la flora intestinal*

Reduce el número de *C. perfringens* en el intestino; de hecho, este dato contrasta con la baja susceptibilidad que este género bacteriano presenta en su forma patógena. En evaluaciones *in vitro* es bastante resistente. Tampoco tiene influencia sobre enterococos, coliformes y lactobacilos de la flora intestinal de las aves.

## ❒ Estreptograminas

Bajo la denominación de estreptograminas se agrupa una serie de antibióticos que pertenecen a las estreptograminas-macrólidos-lincosamidas producidas por diversas especies de *Streptomyces* sp. Con base en su estructura pueden clasificarse en dos grupos: A y B; ambos componentes son macrólidos péptido-lactonas y presentan el anillo lactona de las lincosamidas. Las moléculas del grupo A son macrolactonas poliinsaturadas, mientras que las del grupo B son polipéptidos cíclicos. Una de sus principales características es su capacidad para actuar de forma sinérgica, por lo que su administración conjunta ofrece dos claras ventajas:

1. Se logra un efecto bactericida frente a la mayoría de las bacterias sensibles, lo que no se consigue con el empleo de dosis equivalentes de cada una de ellas en forma aislada.
2. Se reduce la posibilidad de desarrollar resistencias frente a estos antibióticos.

En la actualidad sólo tres estreptograminas se comercializan con fines terapéuticos o como promotores del crecimiento: virginiamicina, pristinamicina y quinupristina/dalfopristina.

La **virginiamicina** se encuentra tanto en forma tópica como en preparaciones de aplicación oral para humanos y animales, además de ser utilizada con frecuencia como promotor del crecimiento

en aves. Es sintetizada por *Streptomyces virginiae* como una mezcla natural de dos componentes químicos diferentes, virginiamicina M (componente estreptogramina A) y virginiamicina S (una estreptogramina del componente B), las que trabajan en forma sinérgica.

La **pristinamicina** es sintetizada por *Streptomyces pristinaspiralis*; se produce a partir de una macrolactona poliinsaturada. Tiene un uso reducido, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana y Francia es el país donde más se recurre a ella.

La **quinupristina** (estreptogramínea componente B)**/dalfopristina** (estreptogramínea componente A) fue introducida a la medicina humana en tiempos recientes; se considera derivado de la pristinamicina. Por lo común, se les utiliza en tratamientos de infecciones que son vancomicina-resistentes (*E. faecium*) y meticilina-resistentes (*S. aureus*). *In vitro* se demostró una sinergia de los metabolitos de la quinupristina con los metabolitos de la dalfopristina. También se percibió que la transformación, tanto de la quinupristina como de la dalfopristina ocurre por una reacción no enzimática y que no depende del citocromo P450 o de enzimas activas de la glutatión transferasa. En medicina veterinaria no se han utilizado comercialmente.

### *Farmacodinamia*

La combinación de los componentes A y B de las estreptograminas actúa mediante su unión a 23S ARNr de la subunidad 50S ribosomal, formando un complejo estable e irreversible que inhibe la síntesis proteica durante la fase de elongación, y provoca muerte celular. En forma individual, los componentes causan sólo un efecto bacteriostático. El componente estreptogramina A inhibe la elongación ribosomal para el ensamblaje de las proteínas, además de interferir con la función de la peptidiltransferasa y provocar, en algunos casos, cambios en la conformación del ribosoma, lo que aumenta su afinidad por el componente B.

El componente B de las estreptograminas actúa de manera directa sobre los procesos de extensión de los polipéptidos (cadena de elongación de péptidos), induciendo así cadenas peptídicas incompletas. Este sitio de acción se traslapa con el sitio de unión de los macrólidos y lincosamidas. Los antibióticos del grupo de las estreptograminas poseen un estrecho campo de acción, que incluye algunas bacterias grampositivas (estafilococos, estreptococos y enterococos) y algunos cocos gramnegativos. No todos los enterococos tienen la misma susceptibilidad a las estreptograminas; por ejemplo, *E. faecalis* es menos susceptible que *E. faecium*. La mayoría de las bacterias gramnegativas presentan una resistencia natural, dada por la poca permeabilidad de la membrana celular a este grupo antibacteriano. Sin embargo, el combinado quinupristina/dalfopristina posee actividad contra algunos toxoplasmas y *Haemophillus* sp y es superior a la ampicilina. Posee una actividad similar a la de ampicilina en las cepas sensibles de *Chlamydia* sp, *Legionella* sp y *Listeria monocytogenes*. Las enterobacterias *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* sp son resistentes. *Clostridium perfringens* y *Lactobacillus* sp son los anaerobios que mayor sensibilidad muestran *in vitro*, aunque también son susceptibles algunas especies de *Bacteroides* sp, *Actinomyces* sp, *Fusobacterium* sp y *Peptostreptococcus* sp.

Las principales resistencias hacia este grupo de antibacterianos están dadas por:

a) Alteraciones del sitio diana;
b) Inactivación del antibiótico;
c) Eflujo activo del antibiótico.

Las alteraciones del sitio diana están dadas por genes *erm*, que interfieren con el sitio de unión del componente B a la subunidad 23S ribosomal, lo que conduce a una resistencia cruzada a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B y se conoce como resistencia MLSb. Este mecanismo no afecta a las estreptograminas del grupo A, lo que explicaría la actividad de las estreptograminas frente a diversas bacterias resistentes a eritromicina, ya que se mantiene la sensibilidad al componente A y la sinergia entre ambos componentes. No obstante, en algunas bacterias se ve disminuida su actividad. En el caso de la inactivación del fármaco, ésta se da sobre todo por hidrolasas o acetilasas. Si una bacteria produce ambos tipos de enzimas se genera resistencia a la asociación. Asimismo, la producción de acetilasas por cepas con resistencia MLSb conduciría a la ineficacia de los antibacterianos de esta familia. En cuanto al eflujo del fármaco fuera de la bacteria, no afecta a las estreptograminas del compuesto A.

### *Farmacocinética*

Al administrarse por vía oral, la virginiamicina presenta una absorción escasa, por lo que no se detectan residuos en riñones, hígado o músculos de las aves. La pristinamicina no es soluble en agua y sólo se prescribe por vía intramuscular en humanos; el complejo quinupristina/dalfopristina, un derivado soluble en agua, se da con el alimento y tampoco genera residuos. Hoy en día se trabaja en estreptograminas hidrosolubles (RPR 106972), sustancias que presentan una mejor absorción oral y una diseminación más homógena en el TGI.

## ❑ Efectos sobre la flora intestinal de las aves

La adición de 55 ppm de virginiamicina en el alimento de las aves provocó una baja en la población intestinal de *C. perfringens*. El medicamento, además, reduce la mortalidad e intensidad de la enteritis necrótica causada por *C. perfringens*, y en combinación con un exclusor competitivo de la microflora (preparados de contenido cecal de aves sanas), la virginiamicina muestra un efecto protector contra infecciones provocadas por *Salmonella enterica* serotipo *typhimurium*.

## ❑ Avilamicina

Pertenece al grupo de antibióticos de los oligosacáridos (ortosomicinas, como la everninomicina), los que se sólo se utilizan como promotores del crecimiento. La avilamicina es producida por *Streptomyces viridochromogenes* y se administra en dosis de 2.5 a 15 mg/kg de alimento. Está registrada para su uso pecuario en más de 40 países (no en EUA) y no tiene periodo de retiro. Se menciona que su MRL

es de 0.05 mg/kg. El nivel de efectos no observables (NOEL) más bajo (108 mg/kg/rata) se utiliza para calcular la ingesta diaria admisible (ADI) en humanos, establecida en 1 mg/kg/día.

### *Farmacodinamia*

Se une de modo directo a la subunidad 30S ribosomal, interfiriendo así con la unión de la aminoacilo-ARNt a los ribosomas e inhibiendo la síntesis de polipéptidos. En estudios recientes también se advirtió su unión a la subunidad 50S, aunque se ignora de qué modo actúa.

### *Espectro de acción*

Tanto la avilamicina como la everninomicina son activas contra una gran variedad de bacterias grampositivas; sobre su actividad *in vitro* ver **cuadro 8.7**. Se ha comprobado la efectividad de la everninomicina contra *Borrelia* sp y *Legionella* sp. Las resistencias están asociadas a mutaciones en la proteína de la subunidad L16 de la subunidad ribosomal 50S en *S. pneumoniae, E. faecalis* y *E. faecium*. Otro mecanismo de resistencia está dado por la metiltransferasa (EmtA), de *E. faecium,* el cual es mediado por plásmidos. Existen estadísticas que prueban el alto grado de resistencia cruzada entre la avilamicina y la everninomicina.

### *Farmacocinética y toxicidad*

La avilamicina administrada vía oral a razón de 60 ppm es eliminada sólo en heces. La everninomicina nada más puede ser administrarse por vía endovenosa. En ratas, ratones y perros la avilamicina no ha evidenciado tener efectos tóxicos de ninguna índole; tiene un NOEL de 108 mg/kg en ratas, 178 mg/kg en perros y 324 mg/kg en ratones. Utilizando un factor de seguridad de 100, se estableció una ADI para la avilamicina de 1 mg/kg. El tejido blanco para detectar avilamicina es el hígado; sin embargo, se sabe que a las 24 horas de tratados los animales ya se ha excretado el 50% de la dosis. En aves, el límite máximo de residuos ($LD_{50}$) es >372.5 mg/kg.

## ❑ Efectos sobre la flora intestinal

Son muy pocos los estudios que se tienen sobre la avilamicina; sin embargo, se ha visto que la carga bacteriana de *C. perfringens* se reduce en el intestino de aves tratadas con avilamicina a concentraciones de 10 ppm en el alimento; de igual forma, previene la enteritis necrótica causada por el mismo microorganismo. En evaluaciones semicuantitativas en PCR se percibe una reducción de *C. perfringens* en colon e íleon de aves tratadas con alimento a una concentración de 40 ppm de avilamicina. En cambio, ninguna de estas concentraciones de avilamicina reduce el número de salmonelas. Además de mejorar la eficacia productiva, hoy en día hay estudios que comprueban sus efectos en crecimiento, en rendimiento, en canal y de pechuga.

**Cuadro 8.7 Avilamicina para pollo de engorda**

| Actividad bacteriana de avilamicina *in-vitro* | | |
|---|---|---|
| **Especie** | **Número de cepas** | **Rango de CMI de avilamicina (*µg/ml)** |
| **Grampositivos** | | |
| *Bacillus cereus* | 1 | 0.4 |
| *circulans* | 1 | 0.1 |
| *megaterium* | 1 | 0.025 |
| *Clostridium perfringens* | 2 | 0.05, 0.1* |
| *sporogenes* | 1 | <0.0125 |
| *Cornybacterium bovis* | 1 | 1.6 |
| *Lactobacillus acidophilus* | 2 | 1.6 |
| *casei* | 1 | 0.8 |
| *fermentun* | 10 | 0.8 |
| *plantarum* | 1 | 0.025 |
| *Listeria monocytogenes* | 1 | 0.2 |
| *Micrococcus luteus* | 3 | 0.025-0.1 |
| *Staphylococcus aureus* | 16 | 0.4-1.6 |
| *Streptococcus agalactiae* | 2 | 0.05 |
| *dysgalactiae* | 1 | 0.08 |
| *faecalis* | 3 | 0.3-0.4 |
| *haemolyticus* | 1 | 0.2 |
| *lactis* | 1 | 0.4 |
| *pneumoniae* | 1 | 0.025 |
| *pyogenes* | 2 | 0.025, 0.05 |
| *salivarus* | 1 | 0.2 |
| *uberis* | 2 | 0.8, 1.6 |
| **Gramnegativos** | | |
| *Enterobacter aerogenes* | 2 | >100 |
| *cloacae* | 2 | >100 |
| *Escherichia coli* | 7 | >100 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 1 | >100 |
| *Proteus mirabilis* | 1 | >100 |
| *morgani* | 1 | >100 |
| *rettgeri* | 1 | >100 |
| *vulgaris* | 1 | >100 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 4 | >100 |
| *Salmonella cholareasuis* | 1 | >100 |
| *typhimurium* | 2 | >100 |
| *Shigella flexneri* | 1 | >100 |
| *Treponema hyodysenteriae* | 8 | 15-40 |

* Estudios adicionales han revelando la presencia de una cepa con CMI de 1.0 µ/ml$^{-1}$.

## ❑ Bacitracina

### *Farmacodinamia*

Forma complejos con el C55-isoprenil-pirofosfato, acarreador intermediario del pentapéptido *N*-acetilmuramil en la síntesis de peptidoglicano; al unirse al transportador del nucleótido Park inhibe su desfosforilación, con lo que evita el transporte de dicho nucleótido hacia el exterior de la bacteria y, en consecuencia, bloquea la formación de la pared bacteriana.

### *Espectro*

Es activa contra la mayoría de las bacterias grampositivas, con un espectro de acción parecido al del grupo de las penicilinas. Los mecanismos de resistencia se han descrito sobre todo en bacterias gramnegativas. El gen *bacA* de *E. coli* codifica una proteína que incrementa la actividad de la isoprenolcinasa. Se han encontrado genes homólogos al bacA en *S. aureus* y *S. pneumoniae*, productos involucrados en el reciclaje de la C55-isoprenil fosfatasa.

### *Farmacocinética*

La bacitracina es altamente nefrotóxica cuando se aplica por vía parenteral. Tiene una baja absorción; cerca del 95% de la dosis oral se elimina en heces y el 3% por vía renal. El primer metabolito de degradación de la bacitracina es la desamidobacitracina; luego, se degrada en péptidos y aminoácidos. Sólo en humanos se han observado reacciones alérgicas con erupciones en la piel. Tiene un NOEL de 11 mg/kg/día.

### *Efectos sobre la flora intestinal*

Se ha demostrado una disminución en el número de enterococos *E. faecalis* y *C. perfringens* pero, al mismo tiempo, se percibe un incremento en los conteos de *E. faecium* y *S. enterica* serotipo enteriditis. Tiene un efecto preventivo sobre la enteritis necrótica a dosis de 55 a 110 ppm en el alimento. Cuando se le combina con exclusotes competitivos de la microflora (contenido cecal de aves sanas) tiene un efecto protector contra infecciones por *S. enterica* serotipo *typhimurium.*

## ❑ Bacitracina de zinc

Es producida por ciertas cepas de *Bacillus licheniformis* y por *Bacillus subtilis* var. *tracy*, constituidas por varios componentes, entre los más importantes el A, B y C, por lo que en el ámbito comercial se encuentran bacitracinas A, B, C, D, E, F y G, siendo la F un metabolito de degradación de la bacitracina A que no posee actividad antibacteriana, aunque es menos nefrotóxica que la A. En general, es un polvo blanco o amarillo parduzco, inodoro o casi inodoro y con sabor amargo. Soluble en

agua y alcohol. Prácticamente insoluble en éter, cloroformo y acetona. Estable en soluciones ácidas e inestable en las alcalinas. La potencia se pierde quizá debido a la transformación de bacitracina A en bacitracina F, una forma antimicrobiana casi inocua.

*Farmacodinamia*

Es un antibiótico polipeptídico que inhibe la síntesis de la pared celular, y ésta hace a la bacteria osmóticamente sensible, llevándola a la lisis. Su acción exige la presencia de cationes bivalentes como el zinc. En medicina veterinaria se usa como promotor del crecimiento; según algunas evaluaciones, tiene poco éxito en tratamientos contra enterococos vancomicina-resistentes.

## ❑ Bacitracina metilendisalicilato (BMD)

Por lo común, se administra en pollo de engorda, a concentraciones de 27.5 ppm (250 g/ton de BMD 11%) para mejora en ganancia de peso y en conversión alimenticia; 55 ppm (500 g/ton de BMD 11%) para mejora en ganancia de peso y en conversión alimenticia, así como para previr la enteritis necrótica; y de 110 a 220 ppm (1 000-2 000 g/ton de BMD 11%) para control de enteritis necrótica. En el **cuadro 8.8** se resumen las dosis y usos de la bacitracina metilendisalicilato.

## ❑ Robenidina

Derivado guanidín, actúa en las fases iniciales del desarrollo de las coccidias, previene la maduración de los esquizontes, además de tener actividad coccidiocida y coccidiostato. Ataca sobre todo a bacterias grampositivas y se ha llegado a mencionar que favorece la colonizacion intestinal por las salmonelas. Se administra en dosis de 30 a 36 ppm y se da un tiempo de retiro de cinco días.

**Cuadro 8.8 Dosis y usos de la bacitracina metilendisalicilato**

| Especie | Dosis (ppm) | Dosis BMD 11% (g/ton) | Características |
|---|---|---|---|
| Pollo y ave de reemplazo | 27.5 | 250 | Mejora de ganancia de peso y mejora de conversión alimenticia |
| | 55 | 500 | Mejora de ganancia de peso y mejora de conversión alimenticia y prevención de enteritis necrótica |
| | 110-220 | 1 000-2 000 | Control de enteritis necrótica causada por *Clostridium* sp |
| Gallina de postura y reproductoras | 11-27.5 | 100-250 | Como promotor de la producción de huevo durante los primeros 7 meses de producción |
| Pavos | 55 | 500 | Mejora de ganancia de peso y mejora de conversión alimenticia |
| | 220 | 2 000 | Control de enteritis necrótica causada por *Clostridium* sp |
| Codorniz | 27.5-55 | 250-500 | Aumento de la ganancia diaria de peso en animales menores de 5 semanas |
| | 220 | 2 000 | Prevención y tratamiento de la enteritis ulcerativa causa por *Clostridium colinum* |

## ❒ Ionóforos

La mayoría de los antibióticos del grupo de los ionóforos son sintetizados por *Streptomyces* sp, y también, aunque de menor importancia, por *Streptoverticillium* sp, *Nocardiosis* sp, *Nocardia* sp y *Actinomadura* sp. En la actualidad, algunos de ellos han sido modificados o producidos de manera artificial. Los ionóforos están constituidos por un basto número de integrantes; sin embargo, sólo algunos se utilizan como promotores del crecimiento o para prevenir algunas enfermedades. Según su modo de transporte, se les divide en tres clases: **ionóforos naturales**, **ionóforos carboxílicos** y **formadores de canales quasi-ionóforos**. Los *ionóforos naturales* casi no presentan efecto antibacteriano alguno, por lo que no tienen mayor importancia ni uso; la valinomicina es un ejemplo de este grupo.

Los *ionóforos carboxílicos*, también llamados antibióticos poliéter, se dividen en antibióticos poliéteres monovalentes y divalentes, dependiendo de su preferencia de transporte de cationes. A este grupo pertenecen la mayoría de los ionóforos que se usan como promotores del crecimiento en medicina veterinaria.

El grupo de los *formadores de canales quasi-ionóforos* incluye a la gramicidina y los antibióticos polienos; entre éstos, los más representativos son la nistatina y la anfotericina B, con efecto antimicótico. Poseen diversos mecanismos de transporte transmembranal.

Los antibióticos ionóforos tienen actividad antiparasitaria, en especial contra coccidias (*Eimeria* sp), pero también actúan contra bacterias grampositivas y micoplasmas. No poseen usos terapéuticos en humanos, mientras que en animales son utilizados como promotores del crecimiento y coccidiostáticos.

Los poliéteres carboxílicos se clasifican en ionóforos monovalentes o divalentes, según el número de oxidación de los cationes metálicos que transportan. Así, los poliéteres monensina y nigericina, que translocan $Na^+$ y $K^+$, respectivamente, son antibióticos "monovalentes", mientras que los acarreadores de $Ca^{2+}$, lasalocid y calcimicina, son "divalentes". No obstante lo anterior, se sabe que estos últimos ionóforos también pueden transportar cationes monovalentes, como el $Na^+$, y trivalentes.

La monensina, lasalocid, salinomicina, narasina y maduramicina son utilizados en Europa como promotores del crecimiento.

La **monensina** es un ionóforo poliéter carboxílico producido por *Streptomyces cinnamonensis*; en un inicio recibió el nombre de ácido monensínico; posee un transporte más eficiente para el $Na^+$ que para el $K^+$. El **lasalocid** es un ionóforo divalente que transporta iones divalentes de $Ca^{2+}$ y $Mg^{2+}$, aunque también es eficiente en el transporte de $K^+$. La **salinomicina** es sintetizada por fermentaciones del *Streptomyces albus*, cepa aislada del suelo en Japón, transporta $K^+$ de modo más eficiente que $Na^+$. La **narasina**, producida por *Streptomyces aureofaciens*, transporta $K^+$ con mayor eficiencia que $Na^+$.

### *Mecanismo de acción*

Los antibióticos poliéter interfieren con el sistema de transporte de iones, tanto de células procariotas como eucariotas, lo que altera los sistemas naturales de transporte de iones y disminuye

la barrera energética de la membrana, catalizando el transporte hacia la membrana electroneutral catiónico-aniónico. En consecuencia, se ve afectado en su total intercambio de gradientes de $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$, $K^{+}$ y $Na^{+}$, lo que genera una caída metabólica que ocasiona la muerte celular. La pared celular de la mayoría de las bacterias gramnegativas no permite el paso de moléculas hidrofóbicas de pesos moleculares mayores a 600 Da, lo que las hace muy poco susceptibles a la acción de los ionóforos.

Aunque es poca la investigación que se tiene sobre sus mecanismos de resistencias, se sabe que *Streptomyces longisporoflavus* contiene un gen que codifica un sistema de eflujo ATP-dependiente, que protege a la bacteria de la acción de la tetronasina. Es posible que mecanismos similares generen resistencia en otros ionóforos. Los incrementos reportados en las CMI quizá se deban a cambios en los mecanismos de eflujo; se ha visto que, *in vitro*, la adición de sangre o medios enriquecidos con atmósferas de $CO_2$ alteran las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

No hay informes sobre una resistencia cruzada completa entre los ionóforos, pues mientras algunas cepas son resistentes para salinomicina y narasina, no lo son para monensina y lasalacid. Tampoco se ha documentado una resistencia adquirida a los ionóforos por el género C*lostridium* sp ni por otras bacterias anaeróbicas.

### *Farmacocinética*

La capacidad de los ionóforos de interferir en el transporte de iones en la membrana no discrimina entre membranas bacterianas y de los animales domésticos, por lo que estos antibacterianos llegan a ser tóxicos para los mamíferos y las aves. En aves, por sobredosis, es común el reporte de intoxicaciones, tanto agudas como crónicas. Sin embargo, no todas las aves presentan la misma sensibilidad a los ionóforos; los pavos y las codornices son en especial sensibles a las intoxicaciones por monensina. Se sabe que la salinomicina genera embriotoxicidad y reduce la viabilidad en las incubadoras. La intoxicación por ionóforos provoca daño muscular con falta de coordinación, debilidad en las piernas, diarrea, disnea y una baja en el consumo de alimento. Las aves se encuentran en recumbencia esternal con el cuello y las alas estiradas; al practicarles la necropsia se les encuentran lesiones en el corazón parecidas a las causadas por distrofia muscular. Las aves adultas son más sensibles.

La administración simultánea de monesina con tiamina puede propiciar un aumento de la toxicidad. Algunos estudios encontraron que la tiamulina aumentaba en modo significativo la actividad anticoccidial de los ionóforos; sin embargo, la eliminación de monesina del organismo se redujo en 60%. También reportaron que la tiamulina bloquea el metabolismo de algunos ionóforos. Salvo el lasalocid y la maduramicina, todos los demás ionóforos presentan incompatibilidad con la tiamulina. Se sabe que el uso de ésta, a una dosis terapéutica de 270 ppm durante tres días consecutivos es compatible con la presencia simultánea de maduramicima en alimento para pollos. Los efectos adversos de la administración simultánea de tiamulina con monesina, narasina y salinomicina se observan al segundo día de tratamiento.

*Efectos sobre flora intestinal*

La monensina no afecta la colonización cecal de las salmoneras ni a los coliformes y estreptococos. Sin embargo, al igual que la narasina disminuye la colonización por *C. perfringens* (tipos A y C) en pollos y pavos, lo que sugiere que ayuda a disminuir la enteritis necrótica.

## ❑ Quinoxalinas

El carbadox y olaquindox son antibacterianos sintéticos que actúan mediante la inhibición de la síntesis de ADN; sobre todo, son activos contra bacterias gramnegativas. El uso de carbadox como promotor del crecimiento se limita a cerdos. Sin embargo, y aunque son pocas las referencias al respecto, el olaquindox llega a utilizarse como promotor del crecimiento en aves. El 70% de la dosis oral de éste se elimina sin transformar vía renal; en la actualidad no se han encontrado metabolitos ni el producto sin metabolizar unido a tejidos. Aun así, se le asignó un periodo de retiro de 28 días, dado que persisten residuos de sus principales metabolitos: el 4-mono-*N*-óxido y el 2-carboximetiaminocarbonil y su derivado 4-mono-*N*-óxido. Su metabolito 2-ácido carboxílico-3-metiquinoxalina (MQCA) es el responsable de la mutagenicidad *in vitro*. Estudios en ratas y ratones rechazan que tenga propiedades carcinogénicas. Se ha establecido un consumo máximo de 2.5 mg/kg/día, con base en un NOEL de 2.5 mg/kg/peso corporal.

## ❑ Efrotomicina

Antibiótico peptídico producido por *Streptomyces lactamdurans*. También denominada elfamicina se emplea sólo como promotor del crecimiento, aunque de manera muy limitada. Pertenece a la familia de las kirromicinas y es sintetizada por *Nocardia lactamdurans*. Está compuesta por tres unidades: la A1 representa entre el 65 y 75%; la B, entre el 1 y 7%, y la Az, entre el 2.5 y 10%. Los compuestos A1 y Az son isómeros geométricos. Su estructura molecular consiste en un anillo central dihidrooxitetraidrofurano, un anillo piridona y ácido goldímico. La efrotomicina inhibe el crecimiento bacteriano por la formación de un factor "tu" (EF-tu) de elongación ribosómico no disociable. Las unidades A son las que poseen actividad antibacteriana, ya que la B no tiene ninguna actividad. Las bacterias gramnegativas poseen una resistencia natural, en tanto que el producto no puede atravesar la membrana celular. Se ha demostrado su actividad contra *Haemophilus influenzae*, pero algunas cepas de estreptococos, estafilococos y *Lactobacillus* sp son resistentes. Son sensibles algunas especies de enterococos como *E. faecium* grupo (*E. faecium*, *E. durans*, *E. hirae* y *E. mundtii*) y presentan una buena actividad *in vitro* contra *C. difficile* y *C. perfringens*. Se administra en el alimento, a concentraciones de 4 a 8 ppm como máximo.

## ❑ Tiopeptín

Antibiótico peptídico que posee un complejo sulfuro, sintetizado por *Streptomyces tateyamensis*, está formado por cinco componentes: A1, A2, A3, A4 y B. Actúa contra bacterias grampositivas.

## ❑ Enramicina

Es un antibiótico polipeptídico formado por dos moléculas: la enramicina A y la B; es producido por *Streptomyces fungicidicus*.

### *Farmacodinamia*

Actúa al inhibirse la formación de la pared celular. No presenta problemas de teratogenicidad, mutagenicidad, irritación local o antigenicidad, además de presentar un amplio margen terapéutico.

### *Espectro*

Presenta una actividad bactericida sobre todo contra bacterias grampositivas. En condiciones aeróbicas y anaeróbicas posee una buena actividad contra *Clostridium perfringens*, responsable de la enteritis necrótica en aves.

### *Farmacocinética*

Dado que no es absorbida en el tubo gastrointestinal, no hay riesgos de encontrar residuos en tejidos. Por lo general, la enramicina se utiliza en la forma monohidroclorada. No se ha reportado resistencia cruzada con otros agentes antibacterianos.

## ❑ Avoparcina

Es un antibacteriano glicopéptido derivado de la fermentación de *Streptomyces candidus*, con espectro contra grampositivos. Se ha utilizado para prevenir la enteritis necrótica causada por *Clostridium perfringens*. Se utiliza en dosis de 10 a 20 mg/kg de alimento.

## ❑ Halquinol

Es un compuesto formado de la clorinación del 8-quinolinol (hidroxiquinolina). Su efecto antibacteriano deriva de su capacidad de quelar iones metálicos, en especial hierro, cobre y zinc. En las bacterias grampositivas, gramnegativas, hongos y protozoarios interfiere en forma directa con los elementos traza, provocando un descenso en sus funciones enzimáticas. También posee un efecto sobre el músculo liso, disminuyendo el peristaltismo a nivel gastrointestinal. No se absorbe en el TGI, por lo que, en general, se le utiliza en infecciones gastrointestinales, a dosis de 30 ppm.

## ❑ Mupirocin

Es sintetizado por *Pseudomonas fluorescens*; su estructura contiene una molécula de ácido 9-hidroxi-nonanoico. Actúa sobre todo contra grampositivos (estafilococos y estreptococos) y algunos gramnegativos de poco valor terapéutico.

## Lecturas recomendadas

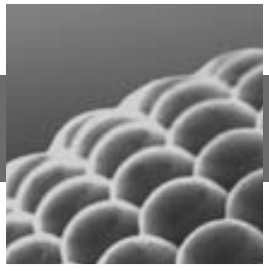
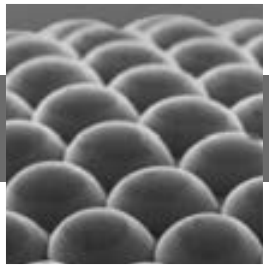
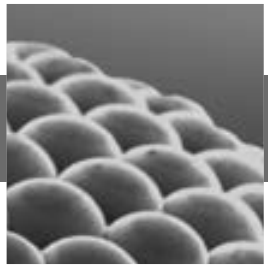
Badiola JJ, Luco DF, Perez V. *et al.* Maduramicin and tiamulin compatibility in broiler chickens. Avian Pathology, 1994; 23, 3:17.

Braunius WW, Ionophorous anticoccidials drugs in coccidiosis control. World Poultry Science J. 1985; 41:198-209.

Frigg M, Broz J y Weber G. Compatibility studies of ionophorus anticoccidials qith various antibiotics and chemotheraputics in broiler chicks. Aechiv. Fur Geflugelkunde, 1983; 47:213.

Meingassner JG, Schmook FP, Czok R *et al*. Enhancement of the anticoccidial activity of polyether antibiotics in chikens by tiamulin. Poult Sci, 1979; 58:308.

# Capítulo 9

# Antiparasitarios

## Introducción

Los parásitos y sus hospedadores forman parte de una interacción biológica en la que el parásito ocasiona al hospedador algún daño. Sin embargo, la definición del parasitismo es tan general que puede ser poco útil. Por ejemplo, podría incluir muchos tipos de prelación pero, al mismo tiempo, excluir las relaciones equilibradas entre presa y depredador, en las que la eliminación de individuos poco aptos evita la sobrepoblación y mantiene el bienestar de las presas.

La siguiente definición de parásito se elaboró tomando en cuenta la dependencia de éste respecto de su hospedador y lo señala como: "el organismo que utiliza a otro organismo vivo como su hábitat y fuente de alimento, al mismo tiempo que relega en su o sus hospedadores, parcial o totalmente, la tarea de regular su relación con el medio exterior"; *Parasitismo*, en tanto, "es una asociación en la que una de las partes de un par de especies que interactúan, depende al menos de uno de los genes o sus productos de la otra especie, definida como el hospedador, para su supervivencia". Bioseguridad,

higiene, control biológico son, entre otras, algunas formas para realizar el control parasitario. En este capítulo se dará énfasis a los mecanismos de control quimioterapéutico.

## ❑ Relación hospedador-parásito

La relación hospedador-parásito es una de las asociaciones biológicas más complicadas de estudiar. El ambiente de un parásito está dentro de otro organismo. Un parásito que es removido de su hospedador es un organismo apartado de sus sistemas de apoyo vitales, pues el hospedador le proporciona un medio físico y químico, un espacio con características importantes de pH, potencial de oxidación-reducción y disponibilidad de nutrientes y compuestos inorgánicos. También le ofrece un ambiente bioquímico complejo donde el metabolismo del hospedador crea un fondo contra el cual el parásito debe completar su propio ciclo de vida. El hospedador reacciona continuamente al parásito en varios niveles de organización. El ambiente ocupado por los parásitos es adverso, por lo que deben evadir el sistema inmunitario del hospedador o estar biológicamente equipados para defenderse del mismo. Los parásitos no evolucionan aislados, es decir, los cambios que se producen en el hospedador son tan importantes como los que se producen en el parásito. Independientemente de la forma como se estudie esta relación, se considera que entre ambos organismos se lleva a cabo una resistencia que puede ser natural, inherente al hospedador o inducida por el parásito en el hospedador, si bien a veces no se presenta.

## ❑ Dependencia metabólica

Un parásito está en asociación continua e íntima con su hospedador y es metabólicamente dependiente directa o indirectamente de él hasta cierto grado. La dependencia metabólica puede llegar a ser del 100%, lo que constituye un parasitismo total. En cambio, en los organismos denominados de vida libre esta dependencia es del 0%. Entre estos dos extremos se encuentra un amplio rango de organismos que satisfacen sus requerimientos metabólicos a expensas de su hospedador. Existen parásitos que dependen de sus hospedadores para alguno o más de los siguientes procesos:

i) Estímulos de desarrollo.
ii) Dependencia nutricional.
iii) Enzimas digestivas.
iv) Control de maduración.

**Estímulos de desarrollo**

Se definen como aquellos que impulsan a que el parásito entre a su siguiente fase de desarrollo; por consiguiente, los parásitos han producido adaptaciones evolutivas que pueden "reconocer" que están en un ambiente particular del hospedador que es apto para el establecimiento y desarrollo subsiguiente. Por ejemplo, existen muchos parásitos que están en una fase de enquistamiento, como los quistes de las coccidias, o bien, en un estado de suspensión, como las larvas infectantes de muchos

nematodos. Estas fases toman, sobre todo, la alta presión de $CO_2$ en el intestino como la "señal" para el desenquistamiento o la muda al siguiente estadio evolutivo. Además, este proceso se ve favorecido por otros factores, como la presencia de bilis.

**Dependencia nutricional**

Los parásitos pueden utilizar las fuentes nutricionales en:

a) Alimento del hospedador, antes o después de ser digerido.
b) Tejidos del hospedador.
c) Secreciones del hospedador.

**Enzimas digestivas**

Algunas evidencias indican que la mayoría de los trematodos y nematodos poseen las enzimas digestivas necesarias para hidrolizar moléculas complejas, como sangre y tejidos. Por otro lado, existen cestodos adultos que quizá sólo utilizan moléculas lo suficientemente pequeñas para ser incorporadas a su tegumento y, en consecuencia, dependen de la habilidad del hospedador para desdoblar enzimáticamente cadenas de carbohidratos, lípidos y proteínas. Existen también metacestodos de tenias que pueden tomar moléculas grandes por pinocitosis. Es interesante señalar que, asimismo, existen algunos parásitos que han perdido la capacidad de sintetizar lípidos *de novo*, como los cestodos, y por ello se han hecho del todo dependientes del hospedador para el suministro de estas moléculas.

**Control de maduración**

Esta dependencia representa un estadio importante en la evolución del parasitismo; en la misma, un sistema endocrino desarrollado para estimular procesos metabólicos en un animal es utilizado por otro de una escala zoológica muy diferente. Lo anterior resulta en la sincronización de las fases reproductivas del parásito y el hospedador. Por ejemplo, el protozoario *Leucocytozoon* que, entre otras aves, afecta gansos y patos, lleva a cabo su fase de multiplicación, que tiene como consecuencia un número incrementado de gametocitos, sólo durante la época de apareamiento del ave, la que coincide con un aumento en la población de sus vectores: las moscas negras.

Los parásitos suelen adaptarse a varios cambios durante sus ciclos de vida. La selección natural actúa en todos los estadios de vida, de modo que el parásito debe codesarrollarse con varios hospedadores. Cada estadio de vida requiere un conjunto específico de genes que deben ser activados, aunque es altamente probable que existan algunos genes básicos cuya actividad es común en todos los estadios. Por ejemplo, se ha comprobado que las vías respiratorias en la mitocondria de los parásitos, así como las cadenas de transporte de electrones aeróbicas y anaeróbicas se activan e inactivan de acuerdo con el estadio de desarrollo y las exigencias del ambiente en el que se encuentra el parásito. Otra manera en que la naturaleza asegura la transmisión de un parásito consiste en afectar un hospedador de tal modo que aumente su posibilidad de encontrarse con el siguiente. Así, si un parásito afecta el sistema nervioso de un animal, éste puede exponerse a un potencial depredador y de ese modo completar la transmisión.

En este punto se puede concluir que la dependencia fisiológica o metabólica de un parásito respecto de su hospedador es muy compleja e involucra mucho más que los meros aspectos nutricionales, por lo que cada sistema hospedador-parásito debe analizarse de modo individual a fin de evaluar sus aspectos de dependencia y poder ejercer medidas de control eficaces.

## ❑ Tipos de parásitos

Los parásitos pueden clasificarse de acuerdo con sus ciclos de vida, posición en o sobre el hospedador y por otras características. En la práctica es común hablar de *ectoparásitos* y *endoparásitos*. Los primeros son organismos que viven sobre o afuera de sus hospedadores y por lo general se encuentran adheridos a las plumas, piel, etc. Los endoparásitos son aquellos que viven dentro de su hospedador. Existen también los parásitos *facultativos*, mismos que pueden vivir una existencia parasítica o no parasítica, y los parásitos *obligados*.

## ❑ Conceptos de quimioterapia

Mientras más específico sea el compuesto para el metabolismo del parásito, mayor será el índice terapéutico, el que se obtiene como se menciona a continuación:

$$\textit{Índice o margen terapéutico verdadero} = \frac{\text{Dosis letal } 1\%}{\text{Dosis efectiva } 99\%}$$

$$\textit{Índice o margen terapéutico simple} = \frac{\text{Dosis letal } 50\%}{\text{Dosis efectiva } 50\%}$$

Dado que los helmintos son metazoarios y, evolutivamente hablando, se hallan más relacionados con sus hospedadores, es probable que se encuentren más receptores únicos en los protozoarios que en los helmintos. Lo anterior podría poner a discusión si los índices quimioterapéuticos pueden ser más bajos en el caso de compuestos antihelmínticos, ya que hay "receptores" similares en el hospedador. Por consiguiente, un índice terapéutico simple de al menos 6/1 es considerado deseable. Un antiparasitario ideal debe tener un espectro de actividad amplio y actuar contra todos los estadios del ciclo de vida del parásito y contra varios grupos de parásitos taxonómicamente distintos, como trematodos, cestodos y nematodos.

La persistencia del producto en el organismo de animales destinados al abasto debe ser corta y prolongada en animales no propios para este fin; esto, con el objetivo de mantener el control durante más tiempo. No debe provocar efectos secundarios aun al utilizar dosis mayores a la recomendada. Debe ser estable en una amplia variedad de condiciones para que se le pueda administrar por varias vías al hospedador. Debe ser palatable y de bajo costo.

## ❑ Blancos farmacológicos

Debido a sus modos especializados de vida, los parásitos presentan cambios en su metabolismo, desarrollo y estructura, a menudo distintos a los de sus hospedadores. Éstos son blancos potenciales

para el ataque quimioterapéutico. Los protozoarios, por ejemplo, se multiplican rápidamente en el hospedador, así como lo hacen otros microorganismos invasores. Muchas especies también sufren algún tipo de maduración o diferenciación en el hospedador durante su ciclo de vida. Por consiguiente, el metabolismo asociado con el crecimiento rápido y la división celular —como la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas y membranas—, así como los procesos que controlan la maduración y el desarrollo, como el metabolismo de poliaminas, son blancos potenciales para quimioterapia. Por otro lado, muchos helmintos generalmente invaden al hospedador vertebrado en el estadio adulto o larval tardío de su ciclo de vida y maduran, pero no proliferan. La proliferación de adultos helmintos se lleva a cabo en los tejidos especializados y la inhibición de ésta no necesariamente afectaría el proceso de enfermedad ya que no elimina al parásito, aunque puede interrumpir su ciclo de vida. Por tanto, los blancos potenciales asociados con el crecimiento rápido y la división celular en helmintos pueden ser menos útiles quimioterapéuticamente. En los helmintos, los blancos por lo general deben involucrar procesos de ingestión de nutrientes, actividad muscular, coordinación neuromuscular, comunicación interparasitaria y metabolismo de energía. Sin embargo, la gran diversidad de protozoarios y helmintos impide la generalización de blancos quimioterapéuticos potenciales y no es raro que se requieran evaluaciones o monitoreos farmacológicos por separado.

Además, la evaluación *in vitro* o en modelos experimentales es limitada y es preferible remitirse a modelos hospedador-parásito. Para promover el desarrollo de nuevas generaciones de farmoquímicos antiparasíticos es necesario realizar investigaciones farmacodinámicas que permitan definir los blancos farmacológicos en los parásitos y/o el metabolismo o proceso a atacar. Por desgracia esto es complicado porque muchos compuestos en uso afectan un número de procesos en la especie blanco y es difícil determinar si existe un blanco primario o "receptor" y, en su caso, describirlo, o bien establecer si el fármaco afecta una multitud de procesos. Asimismo, hay compuestos que actúan contra grupos de parásitos taxonómicamente diferentes y no parece haber una justificación necesaria para asumir que su farmacodinamia sea similar para cada grupo. En el **cuadro 9.1** se resumen los mecanismos de acción de los principales fármacos antiparasitarios utilizados en aves.

**Cuadro 9.1 Resumen de los mecanismos de acción de los principales fármacos antiparasitarios utilizados en aves**

| Síntesis de cofactores | Función de la membrana | Función de los microtúbulos | Metabolismo energético u oxidativo | Función neuromuscular |
|---|---|---|---|---|
| **Antiprotozoarios** | | | | |
| Amprolio<br>Etopabato<br>Sulfonamidas<br>Trimetoprim | Lasalocid<br>Monensina, Narasina<br>Maduramicina<br>Salinomicina, Semduramicina | | Clopidol<br>Decoquinato<br>Robenidina | |
| **Antihelmínticos** | | Fenbendazol<br>Mebendazol<br>Oxfendazol<br>Tiabendazol | Diclorofeno<br>Niclosamida<br>Bitionol | Ivermectina<br>Levamisol<br>Pirantel<br>Piperazina<br>Praziquantel |

## ❑ Resistencia a los parasiticidas

La aplicación periódica de fármacos antiparasitarios provoca de manera inevitable el desarrollo de poblaciones de parásitos resistentes, debido sobre todo a la selección de fenotipos resistentes. Por desgracia, es posible que el sustituto tampoco sea eficaz contra la cepa resistente, en especial si es un producto químicamente relacionado con el original. La resistencia puede surgir en un número limitado de maneras:

i) Por un cambio en el blanco molecular, de modo que el fármaco ya no reconoce al blanco y por consiguiente pierde la efectividad.
ii) Por cambios en el metabolismo, por lo que se inactiva o elimina el fármaco, o bien, se evita su activación.
iii) Por un cambio en la distribución del fármaco en el organismo blanco, que evita que el medicamento tenga acceso al sitio donde debería actuar.
iv) Por amplificación de los genes que intervienen en la acción del fármaco, haciendo que la sobreproducción de un "blanco" evite que se note el efecto del fármaco.

Existen muchos factores que influyen en la presión de selección para la resistencia, los que se encuentran fuera del control por medio de prácticas de manejo. Los siguientes factores representan aquellos que pueden incrementar la selección para la resistencia:

## ❑ Genética parasitaria

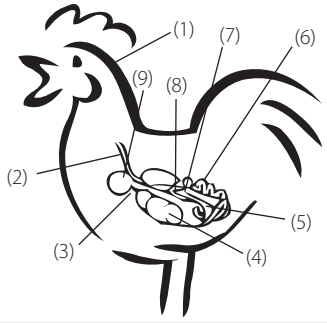
- Los alelos resistentes pueden ser dominantes, como se ha sugerido en los casos de resistencia a las avermectinas y/o milbemicinas. Si los heterocigotos son resistentes, entonces la resistencia clínica puede ser aparente a frecuencias alélicas mucho más bajas que si la resistencia es recesiva.
- Puede haber algunos pocos genes, o quizá sólo uno involucrado en la resistencia. Entre mayor sea el efecto de cada cambio individual, la resistencia se desarrollará más rápidamente.
- La alta diversidad genética de los helmintos parásitos, junto con sus grandes poblaciones, incrementa la posibilidad de que los alelos de resistencia se presenten en una población en frecuencias relativamente elevadas.
- Si la resistencia está ligada con genes de aptitud y supervivencia, entonces tenderá a dispersarse en la población.

## ❑ Biología parasitaria

- Los parásitos tienen un tiempo de generación corto y alta fecundidad, por lo que la producción de muchos individuos de generaciones diversas en poco tiempo incrementa la dispersión de alelos de resistencia en la población.
- Los ciclos de vida directos significan que la aptitud asociada con los alelos de resistencia no se disipa por haber pasado a través de un hospedador intermediario.

- Las poblaciones de parásitos son móviles.
- La infección con helmintos patógenos requiere de tratamiento para controlar la enfermedad, por lo que la presión de selección podría ser mayor para estos parásitos.

La presión de selección puede disminuir si se consideran los siguientes factores: i) la naturaleza inherente del químico y su propensión a ser seleccionado por resistencia; ii) la farmacocinética del




| | | |
|---|---|---|
| (1) Ectoparásitos<br>*Menacanthus stramineus*<br>*Menopon gallinae*<br>*Goniocotes gallinae*<br>*Lipeurus caponis*<br>*Cuclotogaster heterographus*<br>*Echidnophaga gallinacea*<br>*Dermanyssus gallinae*<br>*Ornothonyssus sylviarum*<br>*Cnemidocoptes mutans* (pies)<br>*Argas persicus*<br>*Ornitodoros moubata* | (2) Tráquea<br>*Syngamus trachea* | (3) Sistema circulatorio<br>*Plasmodium* sp.<br>*Haemoproteus* sp.<br>*Leucocytozoon* sp. |
| (4) Hígado<br>*Histomonas meleagridis* | (5) Intestino delgado<br>*Eimeria* sp<br>*Davainea proglottina*<br>*Raillietina* sp<br>*Amoebotaeinia cuneata*<br>*Choanotaenia infundibulum*<br>*Hymenolepsis cantaniana*<br>*Hymenolepsis carioca*<br>*Ascaridia galli*<br>*Hartertia gallinarum* | (6) Sistema urogenital<br>*Prosthogonimus* sp |
| (7) Ciegos<br>*Eimeria* spp<br>*Cryptosporidium* spp<br>*Heterakis gallinarum*<br>*Histomonas meleagridis*<br>*Echinostoma revolutum*<br>*Trichostrongylus tenuis*<br>*Subulura brumpti*<br>*Strongyloides avium* | (8) Molleja<br>*Cheilospirura* spp<br>*Dispharynx nasuta*<br>*Tetrameres americana*<br>*Acuaria hamulosa* | (9) Esófago y buche<br>*Capillaria annulata*<br>*Capillaria contorta*<br>*Trichomonas gallinae* |

**Figura 9.1** Relación de parásitos más comunes y su localización en aves comerciales.

compuesto. Es preferible utilizar fármacos de corta duración para evitar que los parásitos se expongan a concentraciones subterapéuticas que podrían resultar de una vida media extendida del medicamento; iii) es importante evitar la subdosificación; iv) los tratamientos deben ser planificados en tiempo y manejo para reducir la supervivencia de estadios de vida libre en el ambiente. Asimismo, el acceso de estos estadios al siguiente hospedador pueden reducirse si se practica, entre otras medidas, la remoción de heces, y v) complementar los fármacos o utilizar clases químicas alternativas.

## ❑ Parásitos comunes en las aves

En **la figura 9.1** se presentan los parásitos más comunes de las aves comerciales y su localización; en el **cuadro 9.2**, se ven los rasgos generales de los protozoarios parásitos que afectan a las aves comerciales. Las **figuras 9.2** y **9.3** presentan lesiones en ciego provocadas por *E. tenella.* El **cuadro 9.3** lista las características de las especies patogénicas más importantes de *Eimeria* en pollos.

En tanto, la **figura 9.4** representa de manera esquemática el ciclo de *Eimeria* sp; las **figuras 9.5** y **9.6** muestran los ooquistes sin esporular y esporulados de *Eimeria* sp, respectivamente, y la **figura 9.7** presenta las lesiones hepáticas causadas por *Histomonas meleagridis* en pavos.

**Cuadro 9.2 Características de los protozoarios parásitos más comunes en aves comerciales**

| Protozoario | Localización | Signos clínicos | Importancia | Diagnóstico |
|---|---|---|---|---|
| *Histomonas meleagridis (enterohepatitis* o "cabeza negra") | Ciego e hígado de pavos, menos frecuente en pollos. | Debilidad, inapetencia, plumas erizadas, apariencia cianótica de cresta. Ciego engrosado y necrótico, hígado. Aumenta de tamaño y muestra zonas necróticas café-amarillentas. | Morbilidad alta en animales jóvenes. | Generalmente se basa en los hallazgos a la necropsia. Las lesiones necróticas del hígado son patognomónicas. |
| *Trichomonas gallinae* | Buche, esófago, faringe, proventrículo. | Mareos, buche pendulante y un olor oral particular, inflamación y ulceración del esófago, buche y proventrículo. | Los pavos, pollos y una gran variedad de aves salvajes se parasitan con grados variables de patogenicidad. | Necropsia, frotis. |
| *Cryptosporidium* sp | Células epiteliales del tracto gastrointestinal. | Inflamación de los sacos aéreos, neumonía, sinusitis y conjuntivitis. | Reducción de la ganancia de peso. | Necropsia, flotación. |
| *Leucocytozoon* sp | Eritrocitos y leucocitos. | Animales anémicos, diarreicos, con crestas pálidas y con hemorragia pulmonar, hepática y renal. | Pérdidas económicas. | Frotis sanguíneo teñido. |
| *Eimeria* sp | Ciegos, intestino delgado | Diarrea sanguinolenta, debilidad y muerte (*Eimeria tenella*, *E. necatrix*); o coccidiosis subclínica (*E. maxima* y *E. acervulina*). | Reducción en producción de huevo y retardo en el crecimiento. Alta mortalidad en coccidiosis clínica. | Heces anormales, aves letargadas, con apariencia moribunda, plumas erizadas, pérdida de pigmentación, diarrea sanguinolenta o mucosa, frotis de lesiones intestinales revelan los protozoarios. |

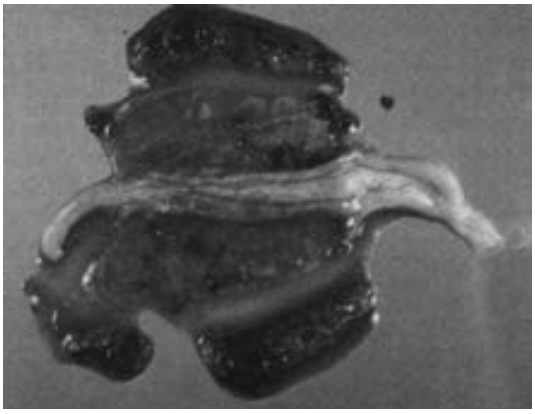


**Figura 9.2** Lesiones macroscópicas en ciego de ave, causadas por *Eimeria tenella*, en el cual se observan hemorragias. El órgano se encuentra engrosado y aumentado de tamaño. (Randall, C. J., 1985).

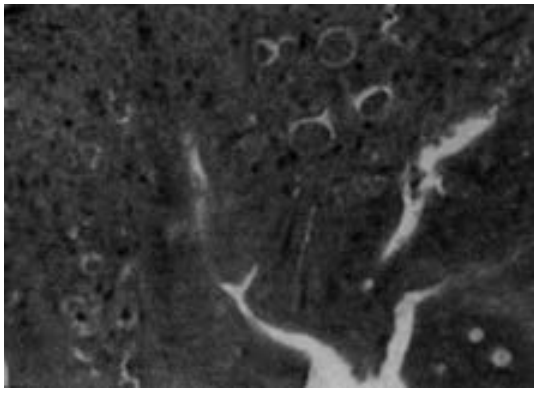


**Figura 9.3** Lesiones microscópicas en ciego de ave, causadas por *Eimeria tenella*. Colección del laboratorio de Parasitología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México (FMVZ/UNAM).

**Cuadro 9.3 Especies patogénicas principales de *Eimeria* en pollos**

| Especie | Importancia | Región intestinal afectada | Tamaño promedio (μm) |
|---|---|---|---|
| *E. tenella* | Altamente patogénica, causa coccidiosis hemorrágica cecal y frecuentemente la muerte. | Ciegos. | 22.0 × 19.0 |
| *E. necatrix* | Muy patogénica, causa coccidiosis hemorrágica intestinal y frecuentemente la muerte. | Intestino delgado medio o entero. | 20.4 × 17.2 |
| *E. maxima* | Puede causar alta morbilidad y a veces alta mortalidad. Provoca coccidiosis subclínicas asociada con marcada pérdida de peso. | Intestino delgado medio o bajo. | 30.5 × 20.7 |
| *E. acervulina* | Es menos patogénica que *E. maxima*, pero reduce la ganancia de peso y la conversión alimenticia e impide la absorción de nutrientes y pigmentos. | Intestino delgado alto. | 18.3 × 14.6 |
| *E. mitis* | Es difícil de diagnosticar; en caso de infecciones masivas causa signos como *E. acervulina*. | Intestino delgado medio o bajo. | 15.6 × 14.2 |
| *E. brunetti* | Puede ser muy patogénica, causa pérdida de peso y mortalidad. Es difícil de diagnosticar debido a las lesiones indistintas en el tracto intestinal bajo. A veces causa necrosis en el intestino delgado bajo y en el intestino grueso. | Intestino delgado bajo, recto. | 24.6 × 18.8 |

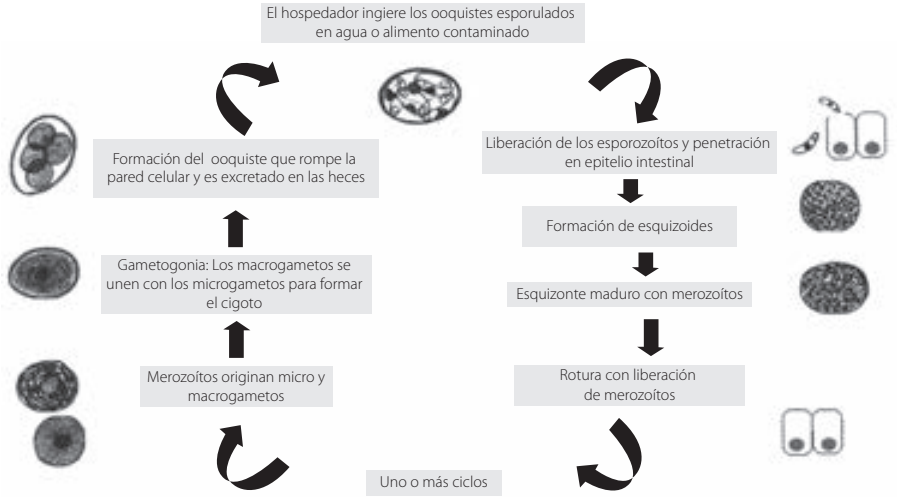



**Figura 9.4** Ciclo de vida de *Eimeria* sp.

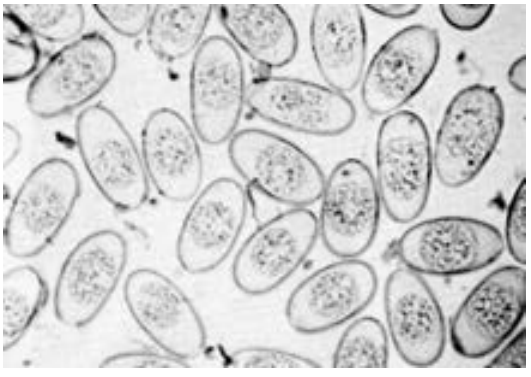


**Figura 9.5** Ooquistes sin esporular de *Eimeria* sp. Se sugiere que una vez realizado el examen coprológico cualitativo se proceda a evaluar la gravedad del caso con base en la cantidad de ooquistes por gramo de heces mediante la técnica cuantitativa de McMaster. Colección del Laboratorio de Parasitología de la FMVZ/UNAM.

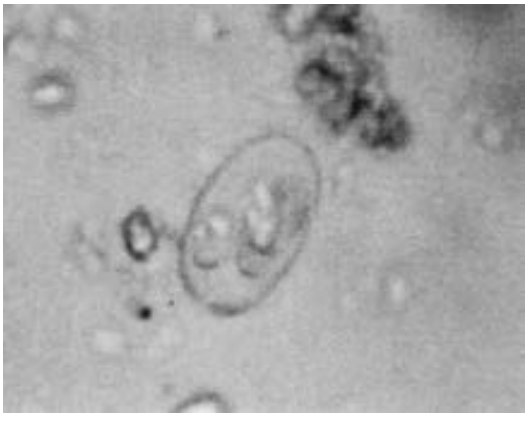


**Figura 9.6** Ooquistes esporulados de *Eimeria* sp. Mofológicamente se caracterizan por presentar cuatro esporoquistes que contienen dos esporozoítos cada uno. Colección del Laboratorio de Parasitología de la FMVZ/UNAM.

**Figura 9.7** Lesiones hepáticas causadas por *Histomonas meleagridis* en pavos. Se observa tiflitis con aspecto caseoso y zonas de necrosis en el hígado, deprimidas al centro y de contorno amarillo o gris verdoso, rodeadas por una zona hemorrágica.
Randall, C. J., 1985.

## ❑ Helmintos

En el **cuadro 9.4** se presentan los rasgos generales de los helmintos parásitos que afectan a las aves comerciales.

**Cuadro 9.4 Características de los helmintos parásitos más comunes en aves comerciales**

| Helminto | Localización | Signos clínicos | Importancia | Diagnóstico |
|---|---|---|---|---|
| *Prosthogonimus* sp. | Bursa cloacal, oviducto, intestino posterior. | Secreción de cloaca, aves aletargadas, abdomen pendulante, pies separados al caminar. | Huevos anormales, con cáscara blanda y sin cáscara. | Parásitos en cavidad abdominal a la necropsia. Huevos en descargas cloacales. |
| *Davainea proglottina* | Duodeno. | La mayoría de las ocasiones es subclínica. | Hay menor absorción de nutrientes y, por consiguiente, emaciación. | Cestodo en mucosa duodenal. |
| *Raillietina* sp. | Intestino delgado. | Disminución del apetito, diarrea, sed, reducción del crecimiento, letargo, plumas erizadas y tendencia a permanecer sentadas sobre sus torsos con los ojos semiabiertos. | En criaderos sobrepoblados de perdices se observa emaciación excesiva y muerte. | Se ven nódulos pseudotuberculosos en la mucosa y submucosa del duodeno. |
| *Amoebotaenia cuneata* | Intestino delgado. | Moderadamente patógena. | Moderadamente patógena. | Búsqueda de helmintos en intestino a la necropsia. |
| *Ascaridia galli* | Intestino delgado. | Afecta casi exclusivamente a las gallinas hasta los 3 meses de edad. Reducción en crecimiento, anorexia, letargo, plumas erizadas, heces diarreicas y frecuentemente sanguinolentas, posteriormente enteritis y hemorragia. | Esta nematodosis es una enfermedad que afecta principalmente a los pollos de 3 a 4 semanas de edad. Asimismo, la producción de huevo puede llegar a ser seriamente disminuida y producir una yema pálida. | Examen coprológico. Helmintos en intestino en la necropsia. |

*continúa*

**Cuadro 9.4** (*continuación*)

| Helminto | Localización | Signos clínicos | Importancia | Diagnóstico |
|---|---|---|---|---|
| *Heterakis gallinarum* | Ciegos. | Inflamación y engrosamiento de la pared intestinal en infecciones masivas. | Portador de *Histomonas meleagridis*. | Nematodos en ciego en la necropsia. |
| *Capillaria annulata, capillaria contorta* | Mucosa del buche y esófago. | Engrosamiento marcado del buche y de la pared esofágica así como una inflamación catarral de la mucosa. Las aves se observan emaciadas y débiles. | Las especies son altamente patogénicas y las muertes son comunes cuando se presentan infecciones consideables. | Parásitos en buche a la necropsia. |
| *Tetrameres* sp. | Proventrículo, esófago y raramente en el intestino. | Diarrea y anorexia. | Las infecciones masivas pueden causar problemas digestivos graves, pérdida de peso y muerte. | Úlceras en mucosa gástrica de patos. |
| *Syngamus trachea* | Tráquea y pulmones. | El ave adopta una posición particular, con el cuello retraído sobre el cuerpo, y de vez en cuando, lo estira para abrir el pico, a modo de bostezo para tratar de inhalar aire. Se presenta anorexia y las aves mueren por asfixia. | La importancia económica es alta en aves criadas en sistemas extensivos, sobre todo en pollos jóvenes. Este parásito no es un problema en parvadas criadas en confinamiento. | Se observan los helmintos y su peculiar cópula en "Y" por exploración visual de las vías aéreas o durante la necropsia. |

La **figura 9.8** registra las lesiones provocadas por *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum*, *Capillaria* sp; *Syngamus trachea*, y *Tetrameres*, mientras que la **figura 9.9** muestra el huevo de *Ascaridia galli*.

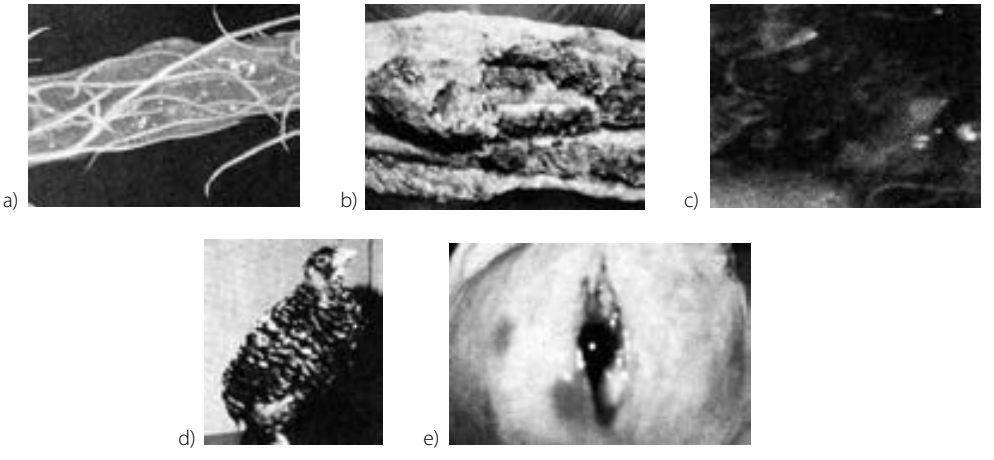



**Figura 9.8** Lesiones provocadas por *Ascaridia galli* (a); *Heterakis gallinarum* (b); *Capillaria* sp (c); *Syngamus trachea* (d), y *Tetrameres* (e). (a, b, c, e cortesía de Randall, C.J. [1985)]; d, Moreno D. R. [1989].)

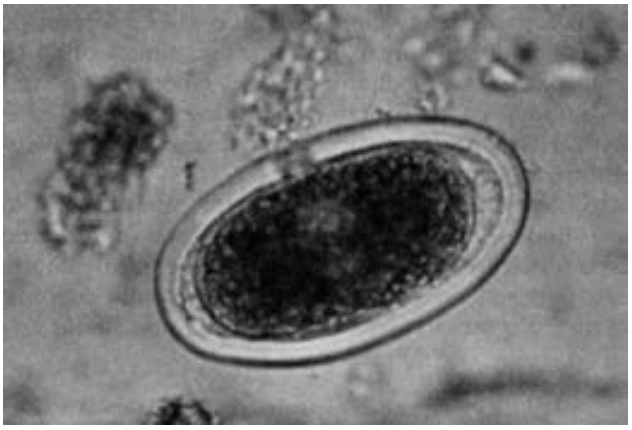
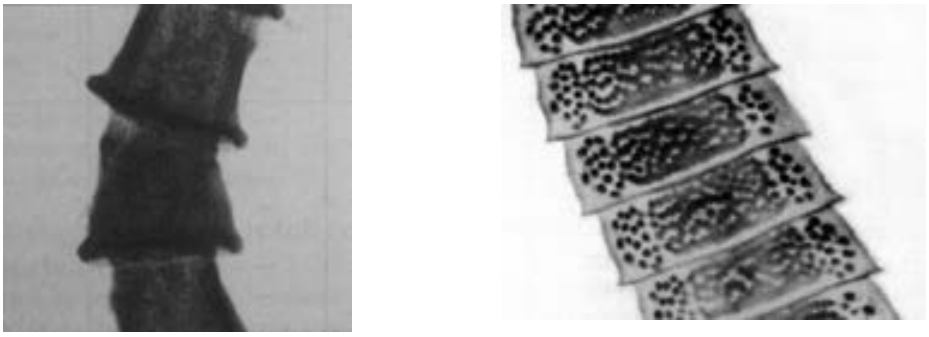


**Figura 9.9** Huevo de *Ascaridia galli*. Mide 85 × 50 µm. Se caracteriza porque la capa quitinosa es muy amplia. Colección del Laboratorio de Parasitología de la FMVZ/UNAM.

La **figura 9.10** presenta una sección del estróbilo (cuerpo) de *Choanotaenia infundibulum* y *Raillietina* sp.

## ❑ Fármacos antihelmínticos

A principios del siglo xx, los fármacos usados contra los nematodos de los animales poseían un limitado rango de actividad. En un intento por controlar las cargas de nematodos, se emplearon compuestos como el sulfato de cobre, arsenicales, alcaloides (p. ej. nicotina, aceite de quenopodio). Sin embargo, estos productos tienen una actividad muy limitada en el control del parasitismo gastrointestinal y con frecuencia son muy tóxicos para los animales.



(a) (b)

**Figura 9.10** *Choanotaenia infundibulum* (a) y *Raillietina* sp (b). En *Choanotaenia* se distinguen los proglótidos en forma de campana y el poro genital unilateral. En *Raillietina* se observan las cápsulas ovígeras en los proglótidos grávidos. Colección del Laboratorio de Parasitología de la FMVZ/UNAM.

En 1938 el descubrimiento de las propiedades antihelmínticas de la fenotiazina permitió dar el primer paso para aplicar la terapia contra nematodos. Desde entonces se ha avanzado mucho en la investigación sobre estos fármacos, lo que resultó en el uso de los agentes quimioterapéuticos de amplio espectro.

En el **cuadro 9.5** se presenta una relación entre los fármacos usados en varias especies de aves domésticas y los helmintos que por lo común las afectan, detallando la eficacia porcentual que se espera. A fin de generar una información práctica para el personal clínico se describen enseguida y en forma breve los fármacos que con frecuencia se utilizan en el tratamiento contra trematodos, cestodos y nematodos en aves.

**Cuadro 9.5 Eficacia de antihelmínticos en varias especies de aves domésticas**

| Fármaco | Dosis (mg/kg) VO | Eficacia (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Ascaridia* | *Capillaria* | *Heterakis* | *Cestodos* | *Amidostomum* |
| **Pollos** | | | | | | |
| Cambendazol | 10 | 95-100 | - | - | - | |
| | 30 | 95-100 | - | - | - | |
| | 50 | 95-100 | 95-100 | 95-100 | - | |
| | 70 | 95-100 | 95-100 | 95-100 | - | |
| Fenbendazol | 5 | - | - | 95-100 | - | |
| | 15 | - | 95-100 | 95-100 | - | |
| | 8/24 h/3 días | 95-100 | - | - | - | |
| | 60/24 h/3 días | 95-100 | 95-100 | - | - | |
| | 30/24 h/6 días | 95-100 | 95-100 | - | - | |
| Ivermectina | 0.1 | - | 95-100 | - | - | |
| Levamisol | 20 | 95-100 | - | - | - | |
| | 40 | 95-100 | 95-100 | - | - | |
| Mebendazol | 10/24 h/3 días[a] | 95-100 | - | - | - | |
| | 20/24 h/3 días[a] | 95-100 | 95-100 | - | - | |
| | 30/24 h/6 días[a] | 95-100 | 95-100 | - | - | |
| Niclosamida | 50 | - | - | - | 0-100 | |
| Piperazina | 250 | 95-100 | - | - | - | |
| | 5 000 ppm[b] | 95-100 | - | - | - | |
| | 3 000 ppm[a] | 80-100 | - | - | - | |
| Pirantel | 15 | 95-100 | - | - | - | |
| | 100 | 95-100 | - | 0-80 | - | |
| | 120 | 95-100 | 95-100 | 0-80 | - | |
| **Pavos** | | | | | | |
| Levamisol | 30 | 95-100 | 80-100 | 95-100 | - | |
| | 300 ppm/1 día[a] | 95-100 | 0-100 | 95-100 | - | |
| Niclosamida | 50 | - | - | - | 0-100 | |
| | 125[b] | - | - | - | 0-100 | |
| Piperazina | 4 000 ppm/ 6 horas[a] | 95-100 | - | - | - | |

*Continúa*

**Cuadro 9.5 Eficacia de antihelmínticos en varias especies de aves domésticas** (*continuación*)

| Fármaco | Dosis (mg/kg) VO | Eficacia (%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *Ascaridia* | *Capillaria* | *Heterakis* | *Cestodos* | *Amidostomum* |
| **Pichones** | | | | | | |
| Fenbendazol | 7.5 | 95-100 | - | - | - | |
| | 100 ppm/24 horas/3 días | 95-100 | 95-100 | - | - | |
| Levamisol | 20-40 | 95-100 | 95-100 | - | - | |
| Niclosamida | 200 | 95-100 | 95-100 | - | - | |
| **Faisanes** | | | | | | |
| Febantel | 10 | 95-100 | - | 95-100 | - | |
| Fenbendazol | 60 ppm/24 horas/6 días[b] | - | | 95-100 | - | |
| Mebendazol | 60 ppm/24 horas/6 días[b] | 95-100 | 95-100 | 95-100 | - | |
| Niclosamida | 50 o 125[b] | - | - | - | 0-100 | |
| **Gansos** | | | | | | |
| Fenbendazol | 5 | | | | | 95-100 |
| | 60 ppm/24 horas/6 días[b] | | | | | 95-100 |
| Levamisol | 15 | | | | | 95-100 |
| Mebendazol | 10/24 horas/3 días | | | | | 95-100 |
| | 60 ppm/24 horas/3 días[b] | | | | | 95-100 |
| Niclosamida | 50 o 125[b] | | | | 0-100 | - |
| Pirantel | 50 | | | | | 95-100 |

[a] Administrar en el agua de bebida.
[b] Administrar en el alimento.
- No efectivo o eficacia desconocida.

## Compuestos heterocíclicos simples

### ❑ Fenotiazina

Fue uno de los primeros fármacos con un rango amplio de actividad contra nematodos gastrointestinales. Se sintetizó desde 1855 pero no se supo de su actividad antihelmíntica sino hasta 1938. En los años subsecuentes se utilizó de modo extensivo en las aves, pero su toxicidad limitó su prescripción y la redujo aún más con el advenimiento de los fármacos de amplio espectro en la década de 1960 y la resistencia de algunas cepas a la fenotiazina.

Es un compuesto insoluble en agua, que se dispersa con detergentes en una suspensión para su administración oral. Es fotosensible y en solución se descompone en poco tiempo. Existe una relación indirecta entre la toxicidad y el tamaño de la partícula dispersada y, por lo mismo, se aplica a la eficacia antihelmíntica: cuanto más pequeña es la partícula, más eficaz y tóxica resulta.

### *Farmacocinética*

Puede acumularse en los tejidos y es hepatotóxica.

### *Efectos colaterales*

La fenotiazina tiene un margen terapéutico reducido; ya no se utiliza por sus efectos tóxicos y las características de su manejo.

## ❑ Piperazina

Se utilizó desde principios del siglo xx para el tratamiento de la gota en humanos, dada su excelente actividad como solvente del ácido úrico. Su actividad antihelmíntica no fue reconocida sino hasta 1950. Desde entonces se cuenta con numerosos derivados, en especial sales de piperazina. Todos los derivados tienen una eficacia similar, son buenos contra el tratamiento de ascáridos en las aves, pero no tienen actividad contra otros helmintos. Los compuestos de piperazina tienen un amplio margen de seguridad en las aves. Químicamente es dietilenediamina. Tiene una estructura de anillo simple que es soluble en agua y glicerol, menos soluble en alcohol e insoluble en éter. Es una base fuerte y, en consecuencia, absorbe fácilmente agua y dióxido de carbono, por lo que sus contenedores deben cerrarse con fuerza y protegerse de la luz. En la presencia de humedad se forma hexahidrato de piperazina a manera de cristales incoloros pequeños, muy inestables y solubles en agua. La estabilidad de la piperazina se puede lograr mediante el uso de sus sales simples, como el adipato, citrato, fosfato, sulfato, tartrato e hidroclorido, más estables que la piperazina base.

### *Farmacodinamia*

La actividad antihelmíntica de la piperazina y sus derivados depende de su acción anticolinérgica en la unión mioneural en los helmintos, produciendo un bloqueo neuromuscular. La producción de ácido succínico de los vermes también se bloquea. Se piensa que el ácido gamma-aminobutírico es el transmisor inhibitorio de *Ascaris suum* y que la actividad antiacetilcolina de la piperazina se debe a la estimulación de los receptores del GABA y/o al bloqueo de receptores no específicos de acetilcolina. El resultado final es un efecto narcotizante o paralítico. Los helmintos pierden motilidad y por ende la capacidad de mantener su posición en el tubo gastrointestinal. Por consiguiente, son barridos en forma pasiva por la peristalsis intestinal y excretados libres en las heces. Si el fármaco es eliminado con rapidez por el hospedador, por ejemplo, en caso de ingerir un laxante junto con la piperazina, el helminto narcotizado recobrará su motilidad y restablecerá su posición en el intestino. Por esto, deben evitarse los laxantes al emplear la piperazina. Los helmintos maduros son más susceptibles a la acción de este fármaco que los que están en estadios juveniles. Las larvas que se encuentran en los tejidos del hospedador, especialmente aquellas que están mudando, casi no son afectadas por el medicamento, por lo que se recomienda repetir el tratamiento a las cuatro semanas.

### *Farmacocinética*

La piperazina y sus sales simples se absorben de la región proximal del tubo gastrointestinal. Cierta porción de piperazina base se metaboliza en tejidos y el resto, cerca de 30 o 40% se excreta en orina. La piperazina base es detectable en orina en tan sólo 30 minutos después de su administración. La tasa de excreción es máxima entre una y ocho horas y la excreción urinaria se completa prácticamente en 24 horas.

### *Espectro*

*Ascaridia galli* en los alimento es susceptible a la acción de las preparaciones de piperazina. Las sales citrato y adipato se han utilizado para controlar este parásito en pollo. El verme cecal *Heterakis gallinarum* no se controla efectivamente con este fármaco.

### *Indicaciones y dosis*

Los compuestos de piperazina se administran en el alimento o agua de bebida durante dos días; las sales de citrato o adipato en el alimento, y el hexahidrato en el agua. La dosis en términos de la cantidad de piperazina base es de 32 mg/kg (aproximadamente 0.3 g para cada adulto) administrados en cada una de las dos alimentaciones sucesivas, o en el agua de bebida por dos días.

### *Toxicidad*

A lo largo de los años, la experiencia ha confirmado la seguridad de la piperazina. La $DL_{50}$ del adipato de piperazina en ratones es de 11.4 mg/kg, lo que indica un amplio margen de seguridad. Es prácticamente atóxica en condiciones ordinarias. Las dosis orales excesivas pueden provocar emesis, diarrea, falta de coordinación y otras manifestaciones nerviosas. No se conocen contraindicaciones para el uso de sales de piperazina, excepto en el caso de enfermedades renales o hepáticas. En infecciones masivas de ascáridos el tratamiento con piperazina puede resultar en bloqueo intestinal y rotura, debido a las grandes masas de helmintos que se expelen en forma simultánea.

### *Residuos*

A las 12 horas después de tratar pollos con piperazina, los residuos en los tejidos de estas aves distintos al huevo representaron el 20% del valor de ingesta diaria admisible (ADI). Los límites máximos de residuos (MRL por sus siglas en inglés) de piperazina en huevo son de 2 000 mg/kg (2 ppm). Asimismo, se establece un ADI de 0.25 mg de piperazina base por kilogramo de peso corporal.

## ❑ Bencimidazoles (BZD)

La necesidad de un antihelmíntico con un rango amplio de acción antihelmíntica, alto grado de eficacia, buen margen de seguridad y versatilidad de administración aceleraron la investigación de cientos de compuestos bencimidazólicos. El primero que satisfizo esos requerimientos fue el tiabendazol. Desde que comenzó a comercializarse, a principios de la década de 1960, el tiabendazol se ha utilizado en todo el mundo para el tratamiento de helmintos gastrointestinales de las aves. Después del éxito alcanzado, se llevó a cabo un programa extensivo para modificar el tiabendazol, a fin de desarrollar fármacos relacionados con éste, con propiedades únicas. Se sintetizaron cientos de compuestos y unos pocos se seleccionaron para desarrollarlos más tarde con base en conceptos como seguridad y efectividad. Entre estos últimos se incluyeron el albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol y tiofanato.

Todos los BZD tienen la misma estructura central, es decir, un 1,2-diaminobenceno. Los otros difieren del tiabendazol y el tiofanato en que tienen una sustitución del carbono 5 del anillo benceno. El tiabendazol, flubendazol, cambendazol, fenbendazol, albendazol, oxfendazol, oxibendazol y parbendazol son polvos blancos cristalinos; el mebendazol es un polvo amorfo amarillento, y el tiofanato es un sólido cristalino entre amarillento y café pálido. Todos son insolubles o ligeramente solubles en agua. El albendazol, oxfendazol, cambendazol y parbendazol son solubles en alcoholes; el tiabendazol es poco soluble en alcohol, el flubendazol y mebendazol en ácido fórmico; el fenbendazol en dimetilsulfóxido; y el tiofanato en ciclohexanona.

### *Farmacocinética*

Excepto en el caso del tiabendazol, albendazol y oxfendazol, sólo cantidades limitadas de una dosis de cualquiera de los BZD se absorben del tubo gastrointestinal del hospedador. Quizá la absorción limitada se relacione con la escasa solubilidad de estos fármacos en el agua. En general la absorción es rápida, y los niveles plasmáticos pico ocurren entre las dos y siete horas después de haberse administrado tiabendazol, flubendazol o mebendazol o, dependiendo de las especies de hospedadores, dentro de las seis y 30 horas después de dosificar con albendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol o tiofanato. El nivel plasmático casi nunca es superior al 1% de la dosis administrada, independientemente de la formulación oral. El llenado gástrico a la hora de la medicación influye sobre la biodisponibilidad del fármaco y, por consiguiente, se recomienda ingerirlos con el estómago lleno. El albendazol se absorbe en mayor grado que los otros BZD, porque 47% de la dosis administrada se recupera en orina después de un periodo de nueve días. El grado del metabolismo de los BZD varía. El mebendazol se metaboliza poco y se excreta en su mayoría sin cambios en las heces dentro de las 24 a 48 horas siguientes. Entre 5 y 10% se excreta en orina y sólo una pequeña porción se excreta como derivado decarboxilado de mebendazol. El tiabendazol y cambendazol se metabolizan rápidamente a sus productos de degradación. Menos del 1% del tiabendazol y 5% de cambendazol se excretan intactos. La excreción de estos dos fármacos y sus metabolitos es a través de heces y orina en 72 y 48 horas, respectivamente.

El albendazol se metaboliza sobre todo a sulfóxido y sulfona, los que, en su mayoría, se excretan por orina. El oxfendazol se excreta, en especial, a través de la orina. Los metabolitos del oxfendazol se producen por hidroxilación del 4´-carbono del grupo tiofenilo, hidrólisis de la porción molecular del metil carbamato y oxidación o reducción del sulfóxido. Los 4´-hidroximetabolitos se excretan como glucurónidos y sulfatos urinarios. Los metabolitos del flubendazol, un análogo fluorado del mebendazol, resultan de la hidrólisis del carbamato y reducción de la cetona; los metabolitos del primer proceso se encuentran en heces y orina; aquellos del último sólo en orina. Se excretan pequeñas cantidades de BZD hasta por una semana y media después de dosificar. Su excreción incluye un ciclo enterohepático, pero la eliminación no sólo es a través de las heces; en menor cantidad sigue otras rutas como la orina. La presencia de estos medicamentos en el organismo puede activar el sistema microsomal enzimático, aumentando la concentración de la enzima citocromo P450, monoaminooxidasa y monooxigenasa, que son las que primero intervienen en el metabolismo de estos fármacos. En la mayoría de los tejidos de animales tratados, los residuos de BZD se acercan al límite bajo de detección (0.05 mg/kg) en dos días; sin embargo, las cantidades residuales se detectan mediante radiactividad en el hígado a las dos semanas después de dosificar y ocurre en el rango de 0.3 mg o menos por gramo de tejido. Entonces, se requiere de un periodo de retiro antes del sacrificio de los animales destinados al abasto.

### *Farmacodinamia*

Los BZD actúan sobre todo mediante su unión con la tubulina del nematodo. De modo específico, los BZD se unen a la tubulina dimérica, lo que evita la polimerización de la tubulina durante el ensamble de los microtúbulos. Efectos como la inhibición de la actividad de la fumarato reductasa pueden ser secundarios a la disrupción de los microtúbulos, esenciales para la secreción de muchas enzimas. La tubulina de los nematodos resistentes a los BZD tiene una afinidad mucho menor por los BZD. Estos parásitos muestran un cambio en el isotipo de beta-tubulina a uno que tiene una menor afinidad por estos compuestos. La causa de este cambio en el isotipo de beta-tubulina puede ser tan simple como un reemplazo en un par de bases en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN).

### *Espectro*

El cambendazol, mebendazol y fenbendazol se utilizan con eficacia contra los parásitos del tubo gastrointestinal y vías respiratorias de las aves.

*Actividad larvicida y ovicida:* Los estudios del cultivo de huevos de parásitos en las heces después del tratamiento de los animales con BZD sugieren que estos fármacos tienen una fuerte propiedad ovicida. Estos compuestos actúan contra los huevos de los ascáridos de las aves y, se sabe, la producción de los huevos de los helmintos se inhibe una hora después de que se han administrado los BZD. Además, los huevos se deforman. Por otro lado, cabe señalar que el albendazol se recomienda para el tratamiento de las larvas migrans de ascáridos.

### *Indicaciones*

Por lo general, los BZD se administran por vía oral, ya sea en el alimento o solos.

### *Toxicidad*

Los BZD son muy bien tolerados en animales domésticos y silvestres. Se caracterizan por carecer de efectos colaterales en las dosis terapéuticas, aun cuando se les administra a animales jóvenes, enfermos o debilitados. A la fecha no existen informes de toxicidad en aves domésticas.

### *Interacciones*

Todos los BZD son compatibles con otros fármacos, excepto en el caso del oxfendazol o el fenbendazol, los que no deben administrarse de manera simultánea con bromsalan.

## ❒ Cambendazol

Este preparado se obtiene directamente del tiabendazol y es un polvo blanco cristalino, poco soluble en agua y soluble en alcohol.

### *Farmacocinética*

Se absorbe poco del intestino. Los niveles plasmáticos son bajos y se biotransforma por oxidación y conjugación, dando lugar a diversos metabolitos; sólo el 5% del fármaco se excreta vía cloacal.

### *Indicaciones y dosis*

20 mg/kg/día durante dos días.

### *Toxicidad*

El cambendazol es un compuesto embriotóxico y teratogénico, pero para el caso de las aves no existen reportes al respecto.

### *Residuos*

A pesar de que se absorbe poco, induce teratogénesis en mamíferos. Por eso los animales no deben ser sacrificados hasta un mes después, cuando los niveles del fármaco hayan bajado al menos de 1.5 ppm. En aves no existe prueba que sustente lo anterior.

## ❑ Mebendazol

Se utiliza en pollo de engorda y postura; está autorizado por la EMEA en una variedad de presentaciones, incluyendo premezclas para alimentos medicados, pastas, tabletas, líquidos, gránulos y suspensiones para administración oral. El mebendazol también se usa en combinación con productos que pueden contener metrifonato o minerales. Es un polvo amorfo, amarillento y de sabor agradable. Es muy poco soluble en agua y en la mayor parte de los solventes orgánicos.

### *Farmacocinética*

La absorción del mebendazol en humanos aumenta cuando se administra junto con los alimentos y quizá este fenómeno se presente en aves, pero menos del 1% se ha encontrado en sangre y se detecta prácticamente sin metabolizar. El metabolismo involucra la ketorreducción, la hidrólisis del carbamato y la conjugación. Se excreta de modo predominante por las heces (del 70 al 90%) y alrededor del 9% de la dosis oral se elimina por orina. El metabolito urinario identificado en humanos y perros se forma por la hidrólisis del carbamato del mebendazol.

### *Dosis*

50 mg/kg.

### *Toxicidad*

Es poco tóxico en aves, excepto en el caso de palomas y psitácidos, en los que puede ser fatal.

### *Residuos*

Los residuos de este fármaco llegan a detectarse después de dos semanas de haberse administrado. Sin embargo, para las aves no se han establecido MRL.

## ❑ Fenbendazol

Es un polvo blanco y cristalino, casi insoluble en agua. Se solubiliza en dimetilsulfóxido.

### *Farmacocinética*

Se absorbe del tubo gastrointestinal en una pequeña proporción. La cantidad absorbida se metaboliza por lo menos en dos metabolitos activos: sulfóxido de oxfendazol y oxfendazol sulfona. Sus niveles plasmáticos máximos se alcanzan seis horas después de haberse administrado. Ya que su ingesta es sobre todo por vía oral, al hígado ingresan sólo mínimas cantidades del fármaco. La porción no

absorbida se elimina por heces y la metabolizada se excreta por orina. La $DL_{50}$ oral en ratas y ratones supera los 10 g/kg. El fenbendazol no tiene efectos embriotóxicos o teratogénicos.

#### *Espectro*

El fenbendazol es un antihelmíntico de amplio espectro con actividad contra nematodos y cestodos gastrointestinales, así como nematodos pulmonares. Tiene efecto ovicida y larvicida.

#### *Dosis*

350 mg/kg en pollos. Los pavos requieren 45 ppm en el alimento por un periodo de seis días consecutivos.

#### *Toxicidad*

No existe evidencia de toxicidad en aves domésticas.

#### *Residuos*

Los MRL en músculos, grasa y riñones son 10 mg/kg; en hígado son 1 000 mg/kg.

### ❒ Oxibendazol

Este bencimidazol pertenece al grupo de los metilcarbamatos. Es un polvo blanco cristalino poco soluble en agua y más soluble en dimetilsulfóxido, tiofanato y ácido fórmico.

#### *Farmacocinética*

Se administra sólo por vía oral y las concentraciones en sangre se detectan desde las seis hasta las 30 horas después de haberse administrado; por consiguiente, los niveles tisulares son muy bajos. Su excreción es por vías renal y fecal.

#### *Toxicidad*

No hay informes de que este fármaco cause efectos adversos en aves.

#### *Residuos*

Los MRL no han sido establecidos para el caso de aves.

## ❑ Parbendazol

Es un polvo blanco, cristalino y termolábil, insoluble o sólo ligeramente soluble en agua y soluble en alcoholes.

### *Farmacocinética*

Se absorbe en pequeñas cantidades del tubo gastrointestinal. Se biotransforma en el hígado y se excreta por riñones y vía fecal.

### *Dosis*

30 mg/kg.

### *Toxicidad*

No existen reportes de efectos tóxicos en aves, pero en otras especies puede provocar aborto o teratogénesis, así como ataxia y agresividad.

### *Residuos*

No se han establecido MRL para las aves.

## ❑ Oxfendazol

Es un polvo blanco casi cristalino, insoluble en agua y soluble en alcohol.

### *Farmacodinamia*

Inhibe la polimerización de tubulina y altera el transporte y utilización de glucosa.

### *Farmacocinética*

Se absorbe en forma limitada por vía oral.

### *Toxicidad*

No existe evidencia de toxicidad en aves.

### *Residuos*

Los MRL en grasa, riñones y músculo son de 10 mg/kg, y en hígado son de 1 000 mg/kg.

## ❒ Flubendazol

Es un polvo blanco insoluble en agua. La presencia de un flúor en el anillo lo hace más tolerable y menos irritante que el mebendazol.

### *Farmacocinética*

La persistencia de los metabolitos del fármaco puede alcanzar hasta seis semanas en el plasma. Sin embargo, alrededor del 90% se excreta en cuatro días, 80% vía fecal y el resto en la orina. Más del 90% del flubendazol es activo en las heces y se encuentra sin biotransformación. Los metabolitos del flubendazol se conjugan con sulfato o ácido glucurónido en el hígado. Algunos de éstos se eliminan por la bilis y después son reabsorbidos en la pared intestinal.

### *Toxicidad*

Se caracteriza porque, a diferencia de este último, no se han reportado efectos tóxicos.

### *Residuos*

El periodo de retiro es de siete días y los MRL en músculo son 200 mg/kg, en hígado 300 mg/kg y en huevo 400 mg/kg.

## ❒ Tiabendazol

Es un polvo blanco, cristalino, insípido e inodoro. Es poco soluble en agua, ligeramente soluble en alcoholes y soluble en ácidos diluidos o álcalis. No debe mezclarse con metales, ya que los quela.

### *Farmacodinamia*

Es activo contra los adultos y algunas formas inmaduras de nematodos, en los que inhibe la formación del embrión en los huevos. También es activo contra *Raillietina cesticillus*, y gracias a su amplio margen de seguridad se ha utilizado en animales de todas las edades, incluso los gestantes y/o debilitados.

### *Farmacocinética*

El tiabendazol se absorbe bien del tubo gastrointestinal y se distribuye a la mayor parte de los tejidos; se obtienen niveles plasmáticos máximos a las cinco horas de haberse administrado. Parte del tiabendazol absorbido es hidroxilado y más tarde conjugado. La excreción se completa después de 48 o 54 horas, por vía urinaria en 90% y el resto en heces.

### *Indicaciones y dosis*

Está disponible como aditivo para el alimento de faisanes, en el tratamiento de *Syngamus trachea.* Se mezcla en el alimento al 0.05%-0.1% y se administra a diario durante un periodo de dos a tres semanas.

### *Toxicidad*

El tiabendazol es un fármaco muy seguro. Su $DL_{50}$ oral aguda para ratas es de 3.1 g/kg.

### *Residuos*

El tiempo de retiro es de 21 días. No se han establecido MRL para los tejidos ni huevo de aves comerciales.

## ❑ Febantel

Es un profármaco que se metaboliza a fenbendazol y oxfendazol. Es un polvo blanco, cristalino, insípido, insoluble en agua, soluble en dimetilsulfóxido y dimetilformamina. Es estable hasta 60°C y no es higroscópico, por lo que puede almacenarse sin dificultad.

### *Farmacodinamia*

Inhibe la producción de energía a nivel mitocondrial, lo que produce parálisis flácida irreversible y muerte del helminto.

### *Farmacocinética*

El compuesto se absorbe bien del tubo gastrointestinal en más del 50% de la dosis. La biotransformación es diferente en cada especie, pero da lugar a metabolitos activos excretados por la orina y sobre todo por vía biliar, en un 70%. La eliminación del 90% del compuesto se logra tres días después de la administración.

### *Espectro*

*Syngamus trachea*, *Ascaridia galli*, *Heterakis* sp*, Capillaria* sp*, Raillietina* sp.

### *Toxicidad*

La dosis tóxica oral aguda en ratones, ratas y perros es de más de 10 g/kg. En dosis orales superiores a 150 mg/kg diarios durante seis días puede causar diarrea, vómito y anorexia, pero hay pocos datos sobre este fármaco en aves.

### *Residuos*

Los MRL son: 10 mg/kg en músculo, grasa y riñones, y 1 000 mg/kg en hígado.

## ❑ Imidazotiazoles (butamisol, tetramisol, levamisol)

En 1966 el descubrimiento del tetramisol fue el primer paso para el desarrollo de los imidazotiazoles. En realidad, el tetramisol era una mezcla racémica de dos isómeros ópticos. El único que tiene actividad antihelmíntica es el isómero L (levamisol).

## ❑ Levamisol

Es el isómero levógiro del tetramisol y la sal más utilizada es el clorhidrato. Es un polvo cristalino con alta solubilidad en agua y en metanos, insoluble en éter y acetona. La luz solar puede alterar su coloración pero no su efecto, y en general se considera muy estable en condiciones normales de almacenamiento.

### *Farmacodinamia*

Tiene una acción colinomimética, ya que estimula los ganglios nerviosos produciendo una contracción permanente. El clorhidrato de levamisol tiene una acción paralizante sobre los nematodos debido a que produce una contracción muscular sostenida. Asimismo, las concentraciones altas del levamisol en el parásito inhiben la enzima fumarato reductasa y causan depleción de glucosa.

### *Espectro*

El levamisol administrado a los pollos en la mitad del consumo diario de agua de bebida a una tasa de 36 o 48 mg/kg permite eliminar arriba del 95% de las formas adultas de *Ascaridia galli, Heterakis gallinarum* y *Capillaria obsignata*. En apariencia elimina un alto porcentaje de los adultos inmaduros y de los estadios larvarios de estos parásitos. La administración oral de este medicamento en agua de bebida también permite eliminar al gusano del ojo, *Oxyspirura mansoni*. Además, al aplicar una solución al 10% directamente en el ojo del ave se consigue la eliminación completa del parásito en menos de una hora, sin irritar el ojo del animal.

### *Farmacocinética*

El levamisol se administra por vía oral en forma de bolo, polvo, solución o premezcla. Su absorción es muy rápida y eficaz por cualquiera de las vías que se administre, ya sea entérica o parenteral. Cuando se hace por vía intramuscular o subcutánea se observa que la biodisponibilidad del producto es tres veces mayor que cuando se administra por vía enteral. Esto tiene un efecto significativo sobre

los nematodos en vías respiratorias. La eliminación en su mayor parte es a través de la orina y en menor cantidad por heces. La biotransformación se lleva a cabo en el hígado, donde se produce la rotura hidrolítica del anillo tiazólico. La $DL_{50}$ del levamisol en las ratas es de 480 mg/kg, y en los ratones, de 210 mg/kg. En dosis bajas pueden aparecer síntomas de toxicidad colinérgica, pero esto es poco común en aves.

Después de la administración oral de 40 mg/kg a pollos en su etapa de mayor producción de huevo, se encontró que el nivel más alto de residuos y la eliminación más prolongada se dieron en el hígado. Nueve días después de haberse administrado el levamisol se encontraron residuos de 0.096 mg/g en huevo; después de 18 días, el residuo fue de 0.06 mg/g. Las acciones farmacodinámicas del levamisol en el hospedador sugieren que el fármaco ejerce efectos tanto muscarínicos como nicotínicos.

#### *Indicaciones y dosis*

La dosis recomendada es de 40 a 50 mg/kg en el agua, la que debe ser tomada por las aves en 12 horas. Para gansos, la dosis es de 25 mg/kg, y para pavos de 15 a 20 mg/kg.

#### *Toxicidad*

Los signos de intoxicación por levamisol incluyen defecación y distrés respiratorio derivado de la contracción del músculo liso. Esta toxicidad está ligada a la inhibición de la colinesterasa, llevando a manifestaciones de la acción muscarínica de la acetilcolina, como constricción de pupilas y bronquiolos respiratorios, aceleración de la motilidad del tracto digestivo, disminución de la frecuencia cardiaca y otras acciones autonómicas. Se cree que el levamisol también produce efectos compatibles con la acción nicotínica de la acetilcolina, como estimulación inicial con bloqueo subsecuente de la transmisión ganglionaria y neuromuscular.

#### *Residuos*

Por lo antes dicho se requieren nueve días para que el residuo de levamisol en huevo sea menor al MRL, y se necesitan 18 días de retiro antes de sacrificar a las aves. Los MRL en músculo, grasa y riñones corresponden a 10 mg/kg, y en el hígado a 100 mg/kg.

### ❑ Tetramisol

Polvo cristalino, inodoro y soluble en agua.

#### *Farmacodinamia*

Produce un efecto despolarizante muscular en los parásitos y también actúa sobre la colinesterasa, pero su principal actividad consiste en inhibir a la fumarato reductasa con un efecto paralizante.

### *Espectro*

El tetramisol es efectivo contra *Syngamus trachea*. Prácticamente expele a todos los parásitos de la cavidad oral de los pavos 16 horas después de que éstos tuvieron acceso al agua medicada.

### *Indicaciones y dosis*

De 40-50 mg/kg. El agua debe proporcionar 3.6 mg de tetramisol/kg/día y el tratamiento debe ser por tres días.

### *Toxicidad*

Sus efectos tóxicos son muy parecidos a los del levamisol. Actualmente ya no se comercializa.

### *Residuos*

No se han establecido MRL en el caso de aves.

## ❑ Tetrahidropirimidinas

Las tetrahidropirimidinas constituyen un abundante número de sales de pirantel, morantel y oxantel (este último, un producto en investigación). Todos ellos actúan como agonistas nicotínicos, que alteran el sistema neuromuscular, lo que provoca una contracción y la subsiguiente parálisis tónica. Diversos experimentos *in vitro* indican que el pirantel es cien veces más potente que la acetilcolina. Parece que los receptores nicotínicos de acetilcolina de los parásitos invertebrados son esenciales para su función nerviosa, pero su distribución y su fisiología son distintas de las de las aves.

## ❑ Pirantel

Se prepara comercialmente como sal de tartrato. Es un polvo blanco, soluble en agua, que se usa en forma de polvo y granulado. Sus sales son relativamente estables en su fase sólida. Las soluciones acuosas están sujetas a la fotoisomerización cuando se exponen a la luz, lo que ocasiona una pérdida de potencia, por lo que conviene utilizarla al momento de prepararla.

### *Farmacodinamia*

El tartrato de pirantel es un agente bloqueador neuromuscular despolarizante en los nematodos parásitos y el hospedador vertebrado. Provoca parálisis en los helmintos al causarles una contractura en su musculatura. Tanto el pirantel como su análogo, el morantel, son más lentos que la acetilcolina para iniciar la contractura, pero son cien veces más potentes. El efecto de la acetilcolina es fácilmente reversible, no así el del pirantel y morantel.

### *Espectro*

*Ascaridia* sp*, Heterakis* sp*, Capillaria* sp.

### *Farmacocinética*

Después de la administración oral, el tartrato de pirantel se absorbe bien. Existe evidencia sobre las concentraciones del compuesto en especies distintas a las aves, lo que permite conocer que el fármaco se metaboliza de modo rápido, aunque una mínima cantidad permanece intacta al momento de ser excretada. La excreción urinaria es entre el 20 y 40% de la dosis. La sal de pamoato de pirantel es muy poco soluble en agua, lo que ofrece la ventaja de una absorción reducida en el intestino, permitiendo que el compuesto llegue a helmintos que se encuentran en la porción distal del intestino grueso. Sin embargo, esto no se ha probado en aves. Los efectos farmacológicos consisten sobre todo en mimetizar en exceso los efectos de la acetilcolina que, en cantidades fisiológicas, sirve como un neurotransmisor al estimular todos los ganglios autonómicos, la médula suprarrenal, los quimiorreceptores de los cuerpos de la carótida y aorta, y las uniones neuromusculares. Con cantidades excesivas de acetilcolina estos sitos se paralizan. Ésta es la acción que ejercen el pirantel y el morantel. Dado que este efecto paralítico es similar al que causa la nicotina, la acción de estos antihelmínticos es del tipo de esta sustancia, pero puede antagonizarse con hexametonio.

### *Indicaciones y dosis*

120 mg/kg en el alimento.

### *Toxicidad*

En general, en una dosis más o menos siete veces mayor a la dosis terapéutica, las sales de pirantel están libres de efectos tóxicos en todos los hospedadores.

### *Precauciones*

Por sus propiedades colinérgicas, la administración del pirantel junto con otros fármacos colinérgicos, como el levamisol, potencian la toxicidad.

### *Residuos*

La EMEA no ha considerado necesario establecer un MRL para el embonato de pirantel. A la fecha, no existe información sobre los residuos en tejidos de aves.

## ❑ Morantel

Es el metil éster análogo del pirantel. Se usan las sales de tartrato, fumarato y citrato. Las sales de morantel tienen una actividad antihelmíntica mayor que el pirantel y sus propiedades farmacológicas son similares. Desde el punto de vista farmacológico es más seguro que el tartrato de pirantel; sin embargo, no se ha determinado la dosis para su uso en aves domésticas.

## ❑ Compuestos organofosforados

En general, en su origen, los organofosforados tuvieron un uso como pesticidas, si bien más tarde fueron empleados como antihelmínticos. Los compuestos que se utilizan en medicina veterinaria son, entre otros: diclorvos, triclorfón, haloxón, cumafos, naftalofos y crumofato.

### *Indicaciones y dosis*

El diclorvos no debe utilizarse en pollos, ya que las aves acumulan los pellets de resina en sus mollejas y la liberación continua de un fármaco por un solo sitio puede derivar en toxicidad. El cumafos puede utilizarse para tratar infecciones causadas por *Capillaria obsignata* en pollos; reduce de modo notable el número de ascáridos y helmintos cecales. En comparación con el cumafos, el naftalofos proporciona un mejor control de las infecciones por *Capillaria contorta*. El cumafos está diseñado para usarse en pollitas de reemplazo mayores de ocho semanas y en parvadas de ponedoras. Tiene un estrecho rango de seguridad, en especial cuando no se administra como aditivo en el alimento. Las razas de color de gallinas ponedoras comerciales son más sensibles al cumafos que las razas blancas. Por consiguiente, se recomienda no tratar a las razas de color mientras están en producción. La dosis para pollitas de reemplazo es de 40 ppm como aditivo alimenticio durante un lapso de 10 a 14 días. Para las gallinas ponedoras se deben dar 30 ppm por 14 días.

El naftalofos puede administrarse a codornices para eliminar infecciones por *Capillaria contorta* o *C. obsignata*. Se da en el alimento a razón de 200 ppm por 48 horas. No es efectivo contra *Heterakis gallinarum*. El crufomato se utiliza en Europa, pero sin la aprobación de la FDA para usarse como antihelmíntico o mosquicida.

### *Toxicidad*

La toxicidad de los organofosforados depende de la dosis, y los márgenes de seguridad son muy estrechos. La intoxicación se manifiesta mediante efectos muscarínicos como broncoconstricción, aumento de secreciones bronquiales y gastrointestinales, salivación, miosis y motilidad intestinal con diarrea. También se presentan efectos nicotínicos como temblores y espasmos musculares. Puede llegar a haber bloqueo cardiaco.

## ❑ Higromicina B

Es un antibiótico producido por *Streptomyces hygroscopicus* con algunas propiedades antihelmínticas. Se añade como polvo al alimento de las aves en periodos de varias semanas.

### *Espectro*

Es efectiva contra *Ascaridia galli*, *Capillaria obsignata* y *Heterakis gallinarum.*

### *Farmacodinamia*

Promueve la expulsión de los nematodos y evita su reproducción.

### *Indicaciones y dosis*

Se recomiendan 8 gramos de higromicina B por cada 900 kg de alimento (13 a 15 g/t). El tratamiento debe durar de tres a 30 días, dependiendo de la carga parasitaria.

### *Toxicidad*

Las gallinas y pollos no presentan toxicidad con dosis terapéuticas, pero con dosis de 35 g/t se nota degeneración grasa del hígado, lo que provoca una baja producción de huevo y un índice de conversión indeseable.

### *Precauciones*

No debe administrarse a las gallinas que se alimentan de grano y concentrado, pues se dificulta el cálculo de la dosis.

### *Residuos*

No se han establecido MRL. El periodo de retiro debe ser de siete días.

## ❑ Disofenol

El fármaco se comercializa como una solución al 4.5% de disofenol en un vehículo de polietilenglicol-agua para su administración subcutánea. Sin embargo, en pavitos se administra en el alimento.

### *Farmacodinamia*

Se desconoce la manera como el disofenol ejerce su efecto, pero se sabe que los parásitos se afectan después de ingerir la sangre que contiene al compuesto.

### *Espectro*

Se elimina a más del 90% de los helmintos. Cuando se administra en el alimento por cinco días o en una cápsula de dosis única vía oral, más del 90% de estos vermes se expelen de la tráquea.

### *Farmacocinética*

El disofenol se absorbe rápidamente del tubo digestivo y parece acumularse en el plasma. Sólo una pequeña porción de la dosis se excreta en orina durante las 24 horas posteriores a la administración; el resto se excreta con más lentitud.

### *Indicaciones y dosis*

En pavitos se usan 7.7 mg/kg/día en el alimento durante cinco días, o 7.7 mg/kg/día en una cápsula de dosis única.

### *Toxicidad*

Tiene un margen terapéutico de tres, aproximadamente. En general, no se han reportado toxicosis en aves domésticas.

### *Residuos*

No se han determinado los MRL para este fármaco en aves.

## ❑ Endectocidas macrólidos

Los macrólidos (o lactonas macrocíclicas) incluyen varios fármacos antihelmínticos. La ivermectina y la avermectina son los productos mejor conocidos de esta clase. Todos éstos: doramectina, selamectina, ivermectina, avermectina, abamectina, moxidectina y milbemicina, tienen en común ser antibióticos producidos por *Streptomyces avermitilis* y poseer estructuras macrocíclicas. Los endectocidas macrólidos se clasifican en dos grupos, que tienen 16 lactonas macrocíclicas. La ivermectina es un compuesto fotosensible que debe almacenarse en frascos color ámbar. Es un polvo blanquecino muy lipofílico e hidrofóbico. Se disuelve en la mayoría de los solventes orgánicos, pero es poco soluble en agua.

### *Farmacodinamia*

Aunque al principio se creyó que estos fármacos actuaban aumentando la neurotransmisión inhibitoria mediada por el GABA, ahora se sabe que se unen con gran afinidad a los canales de cloro con-

trolados por el glutamato. En apariencia, las lactosas macrocíclicas estimulan un flujo de entrada de cloro que hiperpolariza la neurona del parásito e impide el inicio o la propagación de los potenciales de acción normales. En definitiva, el efecto producido es la parálisis y muerte del parásito blanco.

Cerca del 50% del efecto de un endectocida macrólido puede revertirse con picrotoxina, un antagonista del GABA activo en el canal de cloro. En nematodos la sinapsis entre las interneuronas y las neuronas motores excitatorias es el sitio primario de acción, mientras que en los artrópodos es en la unión mioneural.

### *Espectro*

La ivermectina es eficaz contra muchos nematodos y artrópodos, pero no contra cestodos y trematodos, por lo que se sugiere que la ausencia del GABA para las funciones metabólicas de estos helmintos limita su uso. En aves la ivermectina es efectiva contra *Ascaridia galli* y *Capillaria obsignata*, pero no contra *Heterakis gallinarum*.

### *Farmacocinética*

Se puede aplicar por todas las vías, aunque la más eficiente es la subcutánea. El volumen de distribución del fármaco es muy alto y se ha detectado en el contenido gástrico, en moco y en contenido intestinal. Por lo general, el producto se elimina por las heces; el efecto residual puede durar de 10 a 12 semanas, por lo que también se utiliza para el control de ectoparásitos. Su metabolismo es por procesos de hidroxilación. La administración de ivermectina a ratas, ratonas y conejas gestantes tuvo efectos teratógenos en los fetos sólo en dosis muy próximas a las tóxicas para las madres y no provocó teratogénesis en los bovinos, ovinos y perros, cuando se administró a hembras gestantes en cuatro veces la dosis recomendada.

A pesar de que la toxicidad para los animales acuáticos es elevada, la degradación de la ivermectina en el suelo reduce su concentración a niveles que no tienen ningún impacto sobre la calidad del entorno. La $DL_{50}$ oral aguda de la ivermectina en el ratón osciló entre 11.6 y 87.2 mg/kg, y la $DL_{50}$ en ratas fue de 42.8 a 52.8 mg/kg. En un estudio de 14 semanas con ratas se comprobó que el nivel "sin efectos" fue de 0.4 mg/kg.

### *Indicaciones y dosis*

0.2-0.3 mg/kg por vía subcutánea u oral una vez es efectiva.

### *Toxicidad*

Debido a que la neurotransmisión mediada por el GABA en mamíferos está limitada al sistema nervioso central y estos fármacos no atraviesan la barrera hematoencefálica, los endectocidas ma-

crólidos tienen un amplio margen de seguridad en mamíferos. En aves no se han reportado estudios sobre el tema.

### *Residuos*

La EMEA recomienda un MRL de 15 mg/kg H2B1a (ppb del metabolito) para el hígado. En casos en que el hígado no esté disponible, por ejemplo, cuando se importa la carne, la grasa debe ser analizada y obtenerse un MRL de 20 mg/kg H2B1a (ppb del metabolito).

## ❑ Metiridina

Es un derivado piridínico de color amarillo pálido, líquido a temperatura ambiente y soluble en agua; estable en condiciones ordinarias de almacenamiento.

### *Farmacodinamia*

Bloquea la transmisión neuromuscular y es probable que actúe deprimiendo las colinesterasas plásmicas, lo que induce una parálisis rígida irreversible en los parásitos.

### *Espectro*

*Capillaria obsignata.*

### *Farmacocinética*

Se absorbe con rapidez por vía oral o parenteral. En tres horas se alcanza la concentración plasmática máxima. Después de 24 horas se encuentran concentraciones inferiores a 1 mg/ml. El principal metabolito es el ácido 2-piridil-acético, que se elimina solo o conjugado con glicina en un periodo de tres a ocho horas, tanto por vía renal como fecal.

### *Indicaciones y dosis*

300 mg/kg.

### *Toxicidad*

Las dosis elevadas inducen postración, anorexia, parálisis flácida y respiración lenta. Su administración local puede provocar edema, necrosis y abscesos estériles.

### *Precauciones*

La mezcla de metiridina con dietilcarbamazina provoca una toxicidad inmediata con taquicardia, midriasis, diarrea, salivación, dificultad respiratoria y temblores. Puede sobrevenir hipoventilación y muerte. Se debe tratar a los animales con burogluconato de calcio o con adrenalina.

### *Residuos*

No han sido establecidos los MRL para aves.

## ❑ Niclosamida

Es un derivado de la clorosalicilamida de color crema o blanco amarillento, que se comercializa como polvo insípido poco soluble en agua y soluble en alcohol.

### *Farmacodinamia*

Inhibe la absorción de glucosa y desacopla el proceso mitocondrial de la fosforilación oxidativa, por lo que se bloquea el ciclo de Krebs del parásito y hay una acumulación de ácido láctico, lo que causa la muerte del cestodo. Se piensa que la sobreestimulación de la actividad de ATPasa en la mitocondria puede estar relacionada con la acción cestodicida de la niclosamida. El cestodo muerto está sujeto a la digestión del hospedador antes de ser excretado, por lo que en animales tratados no se encuentran proglótidos o escólices.

### *Farmacocinética*

La niclosamida se absorbe en una proporción escasa del tubo gastrointestinal, lo que le confiere una baja toxicidad. Las pequeñas cantidades absorbidas son transformadas a un metabolito inactivo: aminoniclosamida, que no tiene acción farmacológica.

### *Indicaciones y dosis*

50 mg/kg en pollos.

### *Toxicidad*

Tiene un amplio margen de seguridad. La administración de hasta 40 veces la dosis terapéutica no ha sido tóxica en bovinos y ovinos. Por otro lado, en los perros, la dosis recomendada provoca cinco veces distrofia del hígado y una apariencia de exudado en el glomérulo renal. Esta sustancia es altamente tóxica para los gansos.

### *Residuos*

No se han establecido MRL para la administración de este fármaco a las aves.

## ❑ Praziquantel

Fue la primera isoquinolona cestodicida aprobada por la FDA. Presenta una importante actividad antihelmíntica contra un amplio abanico de cestodos y trematodos adultos del género *Schistosoma* sp. Es un compuesto incoloro, inodoro, cristalino y con un fuerte sabor amargo. Es soluble en la mayoría de los solventes orgánicos y casi insoluble en agua.

### *Farmacodinamia*

El praziquantel es un derivado racémico de la pirazinoisoquinolina y afecta la membrana integumentaria del parásito, con lo que interrumpe los procesos regulatorios e induce una parálisis espástica en la musculatura del parásito.

### *Farmacocinética*

Se absorbe por vía digestiva rápida y casi del todo después de la administración oral. En ratones se absorbe poco en el estómago, y en un rango máximo en el duodeno. El fármaco tiene una elevada biodisponibilidad oral: su unión con proteínas es del 80% en ratas, 71% en perros, 77% en ovinos y 74% en monos. Se metaboliza con prontitud en riñones e hígado, y el tiempo promedio para eliminarse es de unas dos horas. Los estudios con etiquetas radiactivas en el praziquantel en ratas, perros y monos han indicado que tanto la dosis intravenosa como la oral provocan un metabolismo extensivo del compuesto en estas especies. No se encontró compuesto sin metabolizar en ninguno de los productos de excreción y el metabolismo fue rápido, ya que 15 minutos después de haberse administrado la dosis, la proporción de metabolitos séricos fue de 99% por vía oral y 54% por vía intravenosa en ratas; 85% oral y 59% intravenosa en perros, y 99% oral y 50% intravenosa en monos. Cerca del 80% de la dosis se elimina por la orina, y el resto a través de la bilis y las heces.

### *Indicaciones y dosis*

A pesar de no estar aprobado por la FDA para estas especies, el praziquantel se puede usar para combatir las infecciones por cestodos como *Choanotaenia infundibulum*, *Davainea proglottina* y *Raillietina cesticillus.* Los pollos pueden tratarse con una dosis de 10 mg/kg. También existen productos combinados a base de praziquantel, febantel y pirantel.

### *Toxicidad*

La toxicidad aguda oral y parenteral en ratas y ratones es baja. La $DL_{50}$ oral para ratas es de 2 249 mg/kg y para ratones es de 2 454 mg/kg. De acuerdo con la evidencia clínico-hematológica, química

y exámenes practicados postmortem, el praziquantel es bien tolerado cuando se administra en una dosis hasta cinco veces mayor a la terapéutica y cuando se aplica la dosis recomendada durante cinco días consecutivos. Incluso, algunos datos reportan una buena tolerancia a dosis hasta 50 veces más elevadas que la que por lo común se recomienda. Las ratas toleran administraciones diarias de hasta 1 000 mg/kg durante cuatro semanas, y los perros hasta 180 mg/kg diarios durante 13 semanas. Entre las reacciones adversas en perros y gatos se incluyen anorexia transitoria, diarrea, falta de coordinación y letargo. De manera habitual, las dosis elevadas provocan vómitos y salivación. El praziquantel no produce embriotoxicidad, teratogénesis, mutagénesis ni carcinogénesis ni afecta el rendimiento reproductor de los animales en estudio.

#### *Residuos*

No se han establecido MRL para tejidos de aves.

## ❑ Diclorofeno

Es un polvo blanquecino con cierto olor fenólico, ligeramente soluble en agua, soluble a partes iguales en alcohol y en menos de una parte de éter.

#### *Farmacodinamia*

Inhibe la absorción de glucosa y desacopla el proceso mitocondrial de la fosforilación oxidativa. El ácido láctico acumulado provoca la muerte del cestodo.

#### *Farmacocinética*

La insolubilidad del diclorofeno en agua limita la cantidad que de éste se absorbe del tubo gastrointestinal y provoca su baja toxicidad. Las pequeñas cantidades que se absorben se excretan por bilis.

#### *Toxicidad*

Es poco frecuente que cause la muerte, pero sus efectos colaterales incluyen vómito, diarrea e ictericia.

#### *Precauciones*

Puede ser letal en animales con deficiencias hepáticas o enfermedades cardiacas congestivas.

#### *Residuos*

En aves no han sido establecidos MRL para tejidos y/o huevo.

## ❑ Hexaclorofeno

Aunque el principal uso antihelmíntico de este producto es contra *Fasciola hepatica* en ovinos y bovinos, también se emplea como anticestódico en estos hospedadores, así como en pollos y en perros. Sustancia blanca, cristalina, inodora o con un ligero aroma fenólico, es insoluble en agua y soluble en álcalis, alcohol y acetona.

### *Indicaciones y dosis*

El principal uso anticestódico del hexaclorofeno ha sido para controlar *Raillietina cesticillus* en aves. Una dosis única de 30 a 60 mg/kg por vía oral, después de ayunar toda la noche elimina la mayoría de estos cestodos. La combinación de hexaclorofeno y sulfato de nicotina o fenotiazina permite desparasitar a las aves de cestodos y ascáridos de manera simultánea. Por lo general se añade al alimento. Una reacción colateral es la disminución de hasta 30% en la producción de huevo después del tratamiento.

### *Toxicidad*

No debe administrarse a animales con daño hepático o en mal estado nutricional, pero si se divide la dosis a lo equivalente a una semana, se reduce en forma notable la toxicidad, sin que disminuya la eficacia.

### *Residuos*

No se ha determinado el MRL para los tejidos comestibles de pollos y huevo.

## ❑ Bitionol

Es un polvo cristalino, entre blanco y gris, fotosensible, prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol y en álcalis diluidos. Tiene un ligero olor fenólico.

### *Farmacodinamia*

Inhibe la fosforilación oxidativa a nivel de la oxidación del succinato, con lo que disminuye el metabolismo glicolítico del parásito. De modo adicional, deprime la acción colinesterásica del parásito, alterando el equilibrio digestivo-excretor.

### *Farmacocinética*

Se absorbe en forma limitada del tubo gastrointestinal; se detecta en sangre y en especial en bilis, vía por la que se excreta. Las máximas concentraciones se encuentran en la bilis tras dos horas de haber-

se administrado. Las concentraciones sanguíneas del fármaco son significativamente menores a las encontradas en bilis. El bitionol tiene un efecto colinomimético en el tubo intestinal del hospedador y, por consiguiente, estimula la peristalsis en el animal y actúa como vermífugo.

#### *Indicaciones y dosis*

Pollos: dos dosis con cuatro días de intervalo entre éstas, a razón de 200 mg/kg; gansos: dosis única de 600 mg/kg; codorniz: 200 mg/kg en dosis única; pavos: 400 a 600 mg/kg en una toma oral. El fármaco puede darse en el alimento.

#### *Toxicidad*

Es casi nula. Se han reportado dosis hasta 30 veces mayores a la "normal" sin que se observaran efectos colaterales. Es bien tolerado por los pollos. Cuando el bitionol se administra en combinación con tetracloruro de carbono, tartrato de sodio antimonio, hidrocloruro de emetina, hexacloroetano o hexacloroparaxileno, entonces sí puede presentarse toxicidad, en un rango que va de moderada a muy alta.

#### *Residuos*

No se han determinado MRL de bitionol para las aves domésticas.

## Ectoparásitos

En el **cuadro 9.6** se presentan los rasgos generales de los artrópodos parásitos que afectan a las aves comerciales.

El **cuadro 9.7** muestra las principales especies de los piojos del orden *Mallophaga.*

En el **cuadro 9.8** se establece una relación de los antiparasitarios externos con frecuencia utilizados en aves domésticas.

La **figura 9.11** presenta los artrópodos que afectan a las aves de corral.

A continuación se describen en forma breve los insecticidas más utilizados en el control de parásitos externos en aves, y sus mecanismos de acción.

### ❑ Fipronil

Es un fenilpirazol que, al actuar, bloquea la acción del neurotransmisor GABA, lo que provoca una muerte rápida del invertebrado. Las pulgas adultas mueren antes de ovipocitar. Según la magnitud de la población ambiental, el aerosol de fipronil proporciona protección contra reinfestaciones de pulgas hasta por tres meses.

**Cuadro 9.6 Características de los artrópodos parásitos más comunes en aves comerciales**

| Artrópodo | Importancia | Diagnóstico | Observaciones sobre control |
|---|---|---|---|
| Garrapatas *Argas* | Pueden provocar anemia y actúan como vectores biológicos. Disminuyen la producción, y las aves temen ir a sus alojamientos. | En el ave puede observarse manchas rojas en los sitios en los que los arácnidos se alimentaron. Además, se pueden observar las larvas en las plumas. Los adultos se encuentran en las rendijas y grietas o en las paredes del gallinero. | El control y profilaxis requieren forzosamente del tratamiento de las instalaciones. |
| Ácaro *Dermanyssus gallinae* | Causa prurito, producción disminuida, debilidad, anemia. | Observación de los adultos, ninfas, larvas y huevos en las plumas de preferencia durante la noche. | Aspersión de las aves y cama con un acaricida como el carbaril, cumafos, malatión, estifofos o piretroides. Tratar el hábitat con dimetoato, fentión, permetrina, fumetrina y amitraz cuando no se encuentren las aves. |
| Ácaro *Cnemidocoptes mutans* | Produce lesiones proliferativas en cara, espalda y pies, principalmente en aves viejas y psitácidos. Los pies se engruesan, endurecen y deforman. | Raspados cutáneos tomados de la periferia de las áreas afectadas para observar adultos, ninfas y huevos. | Remojar las patas afectadas dos veces al día durante 10 días en queroseno, aceite mineral o de linaza, o deben cubrirse con vaselina o en una solución acaricida. |
| Piojos *Mallophaga* y pulgas | Irritantes, debilitantes. | Examinar piel y plumas. | Malatión en polvo al 5% o emulsión 1% aplicado en las aves o el ambiente; o carbaril en polvo al 5% y el polvo al 2% de imidan y carbofenotian. Fijar tiras de resina con 3.5 a 10% de diclorvos a jaulas. Piretroides o carbamato |

**Cuadro 9.7 Especies de piojos del orden *Mallophaga***

| Nombre científico | Especie afectada |
|---|---|
| *Menopon gallinae* | Pollos |
| *Lipeurus caponis* | Pollos |
| *Eomenacanthus stramineus* | Pollos |
| *Numidilpeurus tropicalis* | Pollos |
| *Cuclotogaster heterographus* | Pollos |
| *Goniocotes gallinae* | Pollos |
| *Goniodes dissimilis* | Pollos |
| *Goniodes numidae* | Gallina de Guinea |
| *Lipeurus numidae* | Gallina de Guinea |
| *Campanudotes bidentatus* | Pichones |
| *Columbicola culumbae* | Pichones |

**Cuadro 9.8 Antiparásitos externos utilizados en aves domésticas**

| Especie | Tratamiento |
|---|---|
| Piojos y pulgas | • Carbaril en aerosol al 5%<br>• Cumafos en aerosol<br>• Malatión al 4-5% en polvo en las plumas y cama o al 0.5% en aerosol<br>• Permetrina al 0.25% en polvo o al 0.05% en aerosol<br>• Tetraclorovinfos* al 0.5% en aerosol |
| *Cnemidocoptes mutans* | • Benzonato de bencilo al 10% en solución tópica una vez por semana durante 4 semanas<br>• Cratamitón tópico una vez más por semana durante 4 semanas<br>• Ivermectina 0.2 mg/% kg *per os* o intramuscular<br>• Permetrina al 0.25% en polvo o al 0.05% en aerosol<br>• Malatión al 4-5% en polvo o al 0.5% en aerosol<br>• Carbaril al 5% en aerosol |
| *Dermanyssus* sp | • Cumafos al 0.5% en polvo, tratamiento tópico por 3 días<br>• Malatión al 4% en polvo o al 0.5% en aerosol, tratamiento tópico por 3 días<br>• Permetrina al 0.25% en polvo o al 0.05% en aerosol<br>• Carbaril al 5%<br>• Tetraclorovinfos* al 0.5% en aerosol |
| *Argas* sp; chinches | • Aplicar a las instalaciones carbaril al 0.2% en aerosol o malatión al 0.3% en aerosol, tetraclorovinfos al 1% en aerosol<br>• Piretrina al 0.01% |
| Moscas | • Aerosoles:<br>  • Permetrina 0.25% o tetraclorovinfos* 1%<br>• Aerosoles de contacto:<br>  • Dibrom 0.25% o diclorvos 0.5%<br>• Cebos:<br>  • Triclorfón 1% o diclorvos 1% |

* No aplicar directamente a las aves.

## Carbamatos

Inactivan la acetilcolinesterasa en dos pasos: en primer lugar se forma un complejo reversible carbamato-acetilcolinesterasa; a continuación, la acetilcolinesterasa se carbamila y se inactiva. Después se escinde el carbamato, que se desprende de la acetilcolinesterasa original pero ya no conserva la capacidad de unirse a otra molécula de acetilcolinesterasa. El antídoto de elección es la atropina; el 2-PAM está contraindicado en la intoxicación por carbamatos.

### ❑ Carbaril

Lanzado al mercado en 1956, fue el primer carbamato que tuvo éxito comercial; todavía ahora es el que se utiliza con mayor frecuencia. Las jaulas, casetas y otras zonas donde se alojan los animales se pueden esterilizar con productos elaborados a base de carbaril. Para conseguir una protección continua se recomiendan aplicaciones periódicas cada siete días. No deben utilizarse otros productos inhibidores de la colinesterasa en combinación con aquellos que contengan carbaril. Si cualquier animal presenta síntomas de intoxicación se le debe administrar atropina. El 2-PAM está contraindicado.

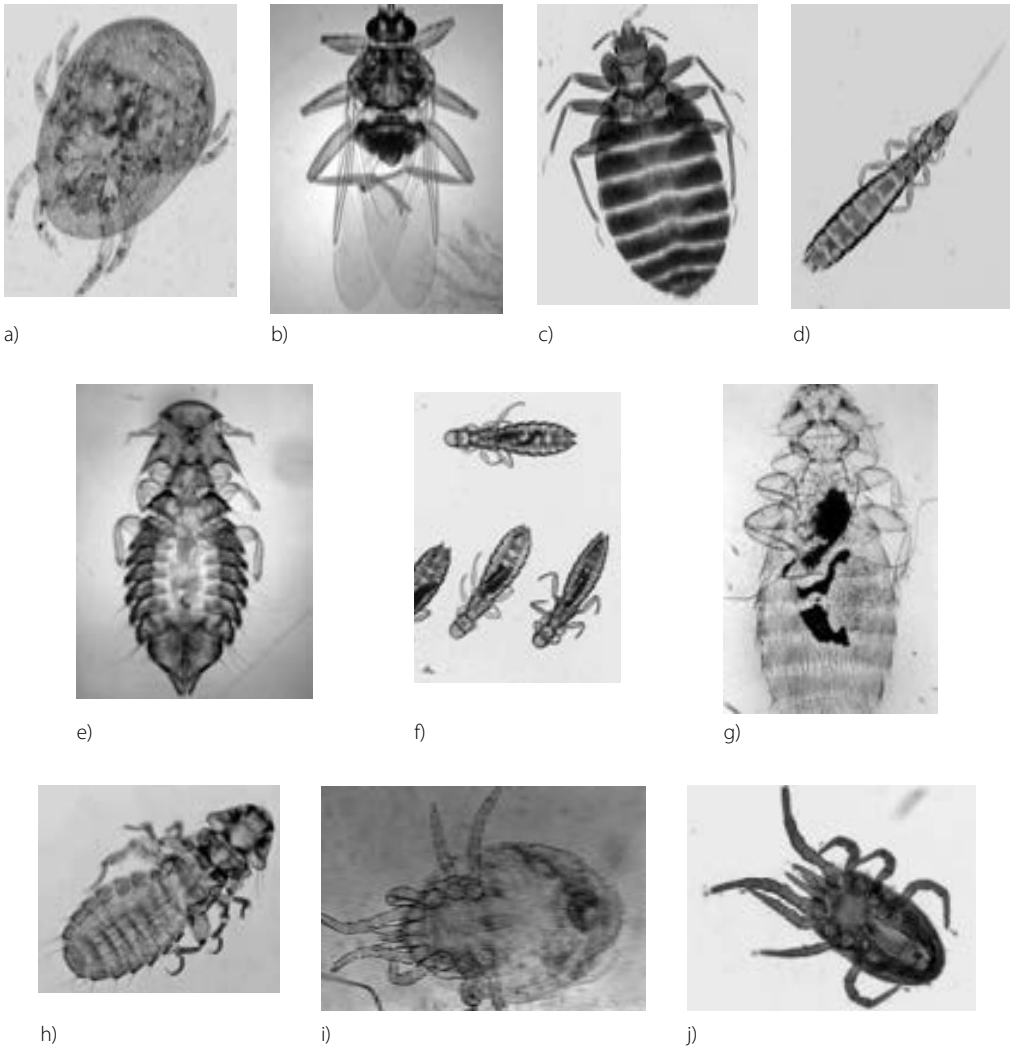



**Figura 9.11** Se presentan algunos antrópodos que afectan a las aves: a) *garrapata Argas*; b) mosca *Pseudolynchia canariensies*; c) chinche *Cimex lectularius*; d) piojo *Columbicola columbae*; e) *piojo Chelopistes meleagridis*; f) piojo *Lipeurus caponis*; g) piojo *Menacanthus stramineus*; h) piojo *Menopon gallinae*; i) *Ornithonissus* sp; j) ácaro *Dermanyssus gallinae*.

## Organofosforados

Actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa. El 2-PAM puede revertir la primera reacción y regenerar la enzima; presenta la máxima eficacia si se administra inmediatamente después del contacto. Con base en su estructura química, los organofosforados se dividen en tres grupos: derivados alifáticos, derivados fenólicos y derivados heterocíclicos. Los alifáticos fueron los primeros que se desarrolla-

ron. Tienen una estructura lineal simple, sin anillos complejos y, en consecuencia, se descomponen de manera rápida en el animal y el entorno. Los derivados fenólicos tienen un anillo benceno en su estructura; fueron el segundo grupo de oganofosforados en desarrollarse, y duran más tiempo que los derivados alifáticos. Los derivados heterocíclicos, por su parte, presentan estructuras de anillo en las que por lo menos un átomo de carbono está sustituido por un oxígeno, nitrógeno o azufre. Los miembros de este grupo de organofosforados son los que duran más.

Con frecuencia, la intoxicación por insecticidas organofosforados representa una urgencia médica que requiere tratamiento con carbón activado y un baño para reducir la absorción; 2-PAM para revertir la combinación con la acetilcolinesterasa, y atropina para disminuir la intensidad de la sintomatología clínica debido al exceso de acetilcolina. Muchos de los organofosforados que se usaron en el pasado están ya fuera de uso.

### ❑ Derivados alifáticos

Fueron los primeros productos organofosforados que se comercializaron. Hoy en día, los únicos que aún se utilizan en animales son diclorvos y etión. Dada su estructura de cadena simple y recta, se suelen descomponer en forma rápida.

### ❑ Diclorvos

Se empezó a usar a principios de los años de 1960. Su $DL_{50}$ oral aguda en ratas es aproximadamente de 50 mg/kg. Una propiedad exclusiva de este derivado alifático es su elevada presión de vapor, que lo convierte en un producto excelente para matar insectos en espacios cerrados. También fue el primer organofosforado que, con resultados eficaces, se incorporó a los collares antipulgas. El efecto aturdidor del diclorvos es fulminante y rápido como un producto de contacto y sistémico, aunque con escaso efecto residual. Su vida media en un ambiente acuoso y neutro es de unas ocho horas. También se aprecia una rápida hidrólisis en el cuerpo de los mamíferos. Con el diclorvos en tiras de resina, cebos, nebulizadores y pulverizaciones periódicas se puede controlar la presencia de insectos en las instalaciones. Las aplicaciones de diclorvos se pueden repetir con seguridad de cada siete a 14 días. Los animales productores de alimentos no deben tratarse la víspera del sacrificio.

### ❑ Etión

Es un insecticida organofosforado alifático, con una $DL_{50}$ oral aguda en ratas de 47 mg/kg.

## Derivados fenólicos

Son organofosforados con estructuras más complejas que los derivados alifáticos, ya que en éstas contienen un anillo benceno. Gracias a sus diferencias estructurales con los derivados alifáticos permanecen más tiempo en el entorno. Están representados por famfur, fentión y tetraclorvinfos.

### ❑ Fentión

Es un insecticida potente y muy persistente. Su $DL_{50}$ oral en ratas-macho es de 255 a 298 mg/kg; registra un alto grado de eficacia cuando se administra por vía tópica. Se absorbe sistémicamente y actúa sobre los parásitos externos. Debe manipularse con cuidado porque penetra rápido a través de la piel.

### ❑ Tetraclorvinfos

Presenta escasa toxicidad para los mamíferos. La $DL_{50}$ de tetraclorvinfos en ratas es de 4 000 a 5 000 mg/kg. Se comercializa como polvo que se humedece, o polvo y concentrado emulsificable con diclorvos. Estos productos están aprobados para vacuno lechero para combatir las moscas de la cara y de los cuernos, moscas domésticas, moscas de los establos, piojos, garrapatas y ácaros. Se recomienda pulverizar periódicamente los cobertizos para combatir las moscas.

## Derivados heterocíclicos

Fue el último grupo de organofosforados que se desarrolló. Desde el punto de vista químico, todos tienen una estructura de anillo en la que por lo menos uno de los átomos del anillo es oxígeno, nitrógeno o azufre. El anillo heterocíclico puede estar formado por tres, cinco o seis átomos. Los derivados heterocíclicos son los organofosforados más duraderos. Están representados por el clorpirifos, coumafos, diazinón, fosmet y pirimifos.

### ❑ Coumafos

Es un derivado organofosforado heterocíclico de escasa toxicidad para los mamíferos. Sin embargo, los ratones son muy sensibles. Su $DL_{50}$ oral es 55 mg/kg, mientras que la $DL_{50}$ oral para las ratas varía de 90 a 110 mg/kg. El coumafos se hidroliza de manera lenta en condiciones alcalinas, pero en el hígado del vacuno se degrada con rapidez. Se comercializa como concentrado emulsificable, polvo para humedecer y polvo al 1% en diversas formulaciones para aplicar de modo directo sobre los animales en las instalaciones, a fin de combatir un amplio rango de artrópodos parásitos.

### ❑ Diazinón

Es un organofosforado heterocíclico relativamente seguro. Se ha utilizado durante varias décadas para matar un amplio espectro de plagas de insectos. Su $DL_{50}$ oral en ratas es de 300 a 400 mg/kg, y su $DL_{50}$ aguda dérmica en conejos es de 4 000 mg/kg.

### ❑ Fosmet

Es un organofosforado heterocíclico por largo tiempo probado; se indica en el tratamiento contra muchos insectos parásitos. Su $DL_{50}$ oral en ratas-macho es de 147 a 316 mg/kg y su $DL_{50}$ dérmica aguda en conejos es de 3.160 mg/kg.

## ❑ Hidratos de carbono clorados

El primer hidrato de carbono clorado fue el diclordifeniltricloroetileno (DDT), sin duda el pesticida con mayor importancia histórica y, quizá, el más conocido y relevante del siglo xx. En 1939, al descubrir sus espectaculares efectos contra los insectos que afectaban la salud pública, su uso se extendió con rapidez por todo el mundo. Pese a su gran aceptación, no se ha podido determinar por completo la farmacodinamia del DDT ni la de los hidrocarburos clorados relacionados con éste. Se sabe que estos últimos actúan como tóxicos axónicos, en forma parecida a los piretroides sintéticos. El mecanismo exacto de intoxicación de la neurotransmisión a lo largo del axón no está del todo aclarado.

La teoría más destacada refiere que la molécula de DDT se coloca como una cuña en los canales de sodio, de modo que éste sigue saliendo por la membrana de la neurona, lo que impide su repolarización. Los hidratos de carbono clorados clínicamente relacionados con el DDT actúan, en esencia, de la misma forma, provocando una hiperexcitación neuromuscular. La intoxicación de los animales domésticos se trata con depresores del sistema nervioso como el fenobarbital.

## ❑ Formamidinas

Son un grupo eficaz de acaricidas, que mata inhibiendo la monoaminooxidasa; resultan muy buenas en el tratamiento contra los parásitos que desarrollan resistencia contra los organofosforados y los carbamatos. Las pruebas clínicas señalan que actúan en forma directa sobre los transportadores de sodio sensibles a la tensión de las membranas de las neuronas.

## ❑ Amitraz

Es la única formamidina autorizada en Estados Unidos para usarse en animales. Su $DL_{50}$ oral aguda en ratas es de 800 mg/kg, y su $DL_{50}$ dérmica en conejos supera los 200 mg/kg. Cuando se aplica en la piel de los perros en solución al 0.025% produce una sedación transitoria, descenso en la temperatura rectal y elevación de la glucosa en sangre. No se cuenta con información sobre toxicosis en aves.

## ❑ Derivados botánicos

Los insecticidas botánicos se obtienen de materias primas vegetales. Pueden utilizarse partes integrales de la planta (p. ej., flores, hojas, tallos, raíces) o sus extractos y combinarlos en diversas formulaciones. Con frecuencia se usan aceites aromáticos de plantas como atrayentes o repelentes de insectos. Los insecticidas botánicos, en especial las piretrinas, tienen una excelente actividad tóxica contra diversos insectos parásitos de los cultivos y de los animales, una persistencia breve en el entorno, y una baja toxicidad en los animales. Los piretroides son productos sintéticos similares a las piretrinas, con mayor potencia y actividad aturdidora.

## ❑ Rotenona

Los nativos sudamericanos la usaban para paralizar los peces que salían a la superficie; mucho después se recurrió a ella para controlar las orugas que se comían las hojas. La rotenona actúa como

inhibidor de las enzimas respiratorias de la mitocondria; es insoluble en agua pero muy soluble en alcohol, acetona, tetracloruro de carbono, cloroformo y muchos otros disolventes orgánicos. Se descompone al contacto con la luz y el aire. Para ratas, la dosis oral letal media de la rotenona es de 133 mg/kg, y para ratones blancos de 350 mg/kg. Es tóxica para porcinos, peces y serpientes, y en ratas puede ser carcinogénica.

## ❑ Piretrinas

La flor del piretro *Chrysanthemum cinerariaefolium* contiene seis sustancias insecticidas muy similares (piretrina 1 y 11, cinerina 1 y 11, y jasmolina 1 y 11) conocidas como piretrinas, mismas que se degradan de manera rápida en presencia de humedad, aire y luz; también son rápidamente biodegradables y muy solubles en queroseno, aunque insolubles en agua.

### *Farmacodinamia*

Se sabe que las piretrinas actúan sobre los artrópodos interrumpiendo el transporte de sodio y potasio por las membranas nerviosas, con lo que rompen la transmisión nerviosa a lo largo del axón y en la sinapsis. A veces los residuos de piretrinas son repelentes. Se acostumbra usarlas combinadas con algún producto sinérgico, como butóxido de piperonilo o dicarboximida de *N*-octilbiciclohepteno, que potencian su actividad insecticida de 10 a 20 veces. Los productos sinérgicos bloquean las oxidasas de funciones mixtas responsables de desintoxicar los insecticidas en el insecto. En caso de ingestión, el componente más tóxico suele ser el disolvente, por eso está contraindicado el vómito; se debe administrar carbón activado y tratamiento de apoyo. En caso de contacto dérmico debe bañarse al animal con un detergente.

### *Farmacocinética*

Aunque no existen estudios en ratas se sabe que en los mamíferos la absorción de la decametrina es rápida y parte de ésta se excreta sin ser metabolizada. Otros compuestos se biotransforman por hidroxilación en varios sitios dando lugar a los ácidos fenoxibenzoico e hidrofenoxibenzoico, que también se encuentran en las heces; la fracción ácida del éster se desdobla en productos que son excretados sin cambios o como conjugados. El radical cianófeno es en parte eliminado como HCN, como ácido 2-iminotiazolidina-4-carboxílico y en forma de tiocianatos.

### *Indicaciones y dosis*

Dada la seguridad y el rápido efecto aturdidor de las piretrinas naturales se utilizan en forma amplia tanto en el hogar como en la agricultura. Las piretrinas en aerosol, nebulizadores, pulverizadores y polvos sirven para controlar las moscas de la cara, tábanos, moscas domésticas y de

establos, mosquitos, pulgas, piojos y garrapatas. No son insecticidas persistentes, por lo que se requieren aplicaciones periódicas y repetidas. La concentración para la aspersión —que se muestra en el cuadro relativo al tratamiento de instalaciones— es de 7.5 mg/m$^2$ a 10 a 15 mg/m$^2$ en climas tropicales.

### *Toxicidad*

La $DL_{50}$ oral del piretro en ratas va de 200 a 1 500 mg/kg, según la pureza del producto; la $DL_{50}$ dérmica para ratas supera los 1 800 mg/kg. Por inhalación, las piretrinas pueden provocar algunos problemas a las ratas, aunque las aplicaciones periódicas en aerosol no producen ningún efecto adverso en animales domésticos. Puesto que son tóxicas para los peces, no se deben utilizar aerosoles de piretrina en lugares próximos a los tanques de las producciones acuícolas, si bien su uso periódico tiene escaso impacto sobre los peces de acuario y otros animales silvestres.

## Piretroides

Son productos sintéticos similares al piretro. Estas nuevas sustancias químicas son más potentes y poseen un efecto aturdidor más intenso que las piretrinas vegetales. Son biodegradables pero bastante estables a los efectos del aire y la luz, por lo que una aplicación semanal o quincenal suele bastar para obtener un excelente control de los insectos. Los piretroides tienen un mayor efecto insecticida cuando la temperatura es baja.

En el lenguaje de la química, tienen un coeficiente de temperatura negativo. Al inicio, los piretroides estimulan las funciones de la neurona, pero después las inhiben hasta provocar una parálisis. El rápido derribo de los insectos voladores —uno de sus efectos— resulta de la rápida parálisis muscular que les causa. Los piretroides tienen escasa toxicidad para los mamíferos, aunque algunos provocan irritación en la piel o mucosa; son tóxicos para los peces. Las investigaciones realizadas sobre la química de los piretroides han dado lugar a muchos productos nuevos en los últimos años. Para aclarar esta proliferación, lo mejor es dividir los productos por generaciones. La primera generación está representada por la alletrina, que es un duplicado sintético de la cinerina 1, uno de los componentes de las piretrinas naturales. La segunda generación incluye la tetrametrina, resmetrina, biorresmetrina, bioalletrina y fenotrina. Su efecto aturdidor es más potente que el del piretro, pero se descomponen con prontitud al contacto con el aire y la luz solar. La tercera generación de piretroides, mucho más potente que las dos anteriores, es fotoestable durante varios días a pleno sol. Estos productos están representados por el fenvalerato y la permetrina. La cuarta generación de piretroides es la más moderna; muchos de estos productos apenas están saliendo al mercado. Son fotoestables y 10 veces más potentes que la generación anterior. Se citan entre éstos: cipermetrina, flucitrinato y fluvalinato. Su mayor potencia y, en especial, su mayor persistencia en el entorno, tienen el inconveniente de desarrollar resistencias en los insectos.

## Piretroides de primera generación

La primera generación de piretroides sintéticos (alletrina) es una copia sintética de la piretrina natural cinerina I. No es más potente o más estable que ésta, y se degrada rápido con la luz y el aire.

### ❑ Alletrina

Es una mezcla de varios isómeros ópticos. Tiene escasa toxicidad para los mamíferos. Su $DL_{50}$ en las ratas supera los 920 mg/kg. La alletrina se formula en pulverizadores para instalaciones con potenciadores y se usa para controlar moscas, mosquitos, garrapatas y pulgas en naves con animales infestados.

## Piretroides de segunda generación

Estos piretroides sintéticos constituyeron el primer paso para superar las piretrinas naturales, toda vez que incrementaron entre 10 y 50 veces la potencia aturdidora de éstas, aunque sin conseguir mayor estabilidad, frente a la luz solar, que las piretrinas naturales.

### ❑ Resmetrina

Es un piretroide sintético de segunda generación y no está potenciada de modo apreciable por ningún sinérgico del piretro. Es muy significativa su reducida toxicidad para los mamíferos. En ratas tiene una $DL_{50}$ oral aguda de 4 240 mg/kg.

### ❑ Tetrametrina

Es un piretroide sintético de segunda generación, en sus orígenes desarrollado en Japón. Su $DL_{50}$ oral aguda para ratas es superior a 2 500 mg/kg.

## Piretroides de tercera generación

Los piretroides sintéticos de tercera generación aparecieron en los años de 1960; su característica más destacada es la fotoestabilidad. Por primera vez se consiguió una mayor potencia, unida a la fotoestabilidad en una misma molécula.

### ❑ Permetrina

Es un insecticida extraordinariamente activo, con un rápido efecto aturdidor sobre una gran variedad de insectos. Su $DL_{50}$ oral aguda en ratas es superior a 4 000 mg/kg; es muy tóxica para los peces. Es fotoestable, y sus residuos efectivos permanecen de cuatro a siete días sobre las hojas

de las cosechas. Está registrada en gran variedad de formulaciones para usarse en instalaciones de animales, a fin de controlar la mosca doméstica y la de los establos, así como aquellas que crían en el estiércol.

La permetrina es el piretroide aprobado para su uso en animales más extendido por todo el mundo; se emplea mucho como aerosol de instalaciones de ganado y animales domésticos, con miras a controlar pulgas, garrapatas y moscas.

### Piretroides de cuarta generación

Son los más potentes y de más larga duración. A este grupo pertenecen la ciflutrina, cipermetrina y lambdacialotrina; se utilizan para combatir moscas, garrapatas, piojos y un gran número de insectos y ácaros. La cipermetrina es muy potente y su $DL_{50}$ en ratas es de 4.150 mg/kg. Se debe retirar antes del sacrificio.

## ❑ Repelentes

Son productos que impiden a los parásitos acercarse al área tratada o que les inducen a abandonarla en cuanto se aproximan a ella. En general, son bastante volátiles y se consideran de poca toxicidad para el hospedador. La investigación más intensiva en esta área tiene como propósito proteger a las personas de los insectos voladores.

## ❑ Deet

Es el nombre genérico oficial del *N,N*-dietil-3-metilbenzamida o *N*,*N*-dietil-m-toluamida. Su $DL_{50}$ oral en ratas es de 2 000 mg/kg. Se utiliza como repelente de mosquitos, pulgas, moscas, garrapatas y chinches. Para conseguir una protección continua es necesario recurrir a aplicaciones frecuentes.

## ❑ Di-*N* propilisocincromeronato

Es un repelente de insectos relativamente seguro, con una $DL_{50}$ oral en ratas de 5.2 a 7.2 g/kg. Por lo general está combinado con otros repelentes de insectos, insecticidas o sinérgicos, para usarlo en pequeños animales y ganadería.

### Reguladores del crecimiento en insectos

El principal problema con la mayoría de insecticidas estriba en que sólo son eficaces contra los insectos adultos. Dichos productos se deben aplicar con profusión y con frecuencia para poder controlar las poblaciones de insectos adultos, aunque a menudo esta sola acción no basta.

En cambio, los reguladores del crecimiento matan a los insectos inmaduros en el mismo lugar donde crecen y se desarrollan, lo que termina con las molestias provocadas por éstos. Estos productos son copias sintéticas de las hormonas juveniles que se unen a los receptores de hormonas juveniles del insecto inmaduro e impiden su supervivencia hasta la siguiente fase de desarrollo. La seguridad de estos productos tiene un importante efecto secundario, ya que cuando se usan de modo adecuado reducen el empleo de adulticidas más tóxicos. En el caso de las aves se recomienda en especial el uso de la ciromacina.

## ❑ Ciromacina

Es un producto único que tiene propiedades de regulador del crecimiento de insectos, pero sólo en moscas. No tiene ningún efecto sobre los demás insectos beneficiosos. Actúa bloqueando la formación de la cutícula nueva de las larvas voladoras. Cuando está por mudar de la fase I a la II, la larva no sobrevive a este cambio. En Estados Unidos el producto se presenta en forma de premezcla alimentaria y en un líquido concentrado. La premezcla está registrada para combinarla con el alimento de las gallinas ponedoras y reproductores de pollo de engorda enjaulados. La ciromacina pasa a través del ave y se deposita en los excrementos, donde combate las moscas que se reproducen en ellos. El aerosol de superficies se utiliza para combatir las larvas de mosca en otros lugares de cría, salpicaduras de alimento, fosas de aves muertas y estercoleros.

## ❑ Sinérgicos

No se consideran tóxicos por sí mismos ni matan de manera directa a los insectos. Se utilizan junto con los insecticidas para incrementar su potencialidad; sobre todo, con las piretrinas, cuya potencia pueden incrementar de 20 a 50 veces. Su acción consiste en inhibir las oxidasas de funciones mixtas, enzimas que en el insecto metabolizan los productos extraños. Cuando el insecto no puede destruir el insecticida, el producto puede matar la plaga. Los sinérgicos casi siempre aparecen en la etiqueta con su nombre químico.

## ❑ Dicarboximida de *N*-octil-biciclohepteno

Inhibe la detoxificación microsomal de los insecticidas y, por tanto, aumenta al máximo su toxicidad. También se conoce con el nombre de MGK 264; está indicado para usarse en ganado vacuno (productor de carne y leche), ovejas, cabras, caballos, cerdos, perros y gatos; su uso puede extenderse a los edificios agrícolas y los alojamientos de animales, a fin de combatir los insectos molestos. Con frecuencia se formula con butóxido de piperonilo e insecticidas en forma de aerosoles, aerosoles a presión y polvos.

### ❑ Butóxido de piperonilo

Es un líquido amarillo claro, soluble en alcohol, benceno, freón y otros solventes orgánicos. Es muy seguro para los animales, con una $DL_{50}$ oral para ratas de 7.5 g/kg. Es sinérgico de los hidrocarburos clorados, carbamatos, organofosforados y, sobre todo, de las piretrinas y la rotenona. La actividad insecticida de estos productos se refuerza porque el butóxido de piperonilo inhibe las enzimas microsomales del insecto responsable de la degradación del insecticida. Existe un número significativo de productos que contienen butóxido de piperonilo como sinérgico, formulado con piretrinas, malatión, carbarilo o metoxicloro.

### ❑ Otros insecticidas

En esta sección se incluyen insecticidas cuya estructura química y modo de acción son diferentes a los antes descritos.

### ❑ Benzoato de bencilo

Es un insecticida del que todavía se desconoce su modo de acción. Es eficaz contra la mayoría de los ectoparásitos. Para hacer tratamientos puntuales de infestaciones localizadas, debe aplicarse a diario en todas las lesiones durante por lo menos siete días. El benzoato de bencilo no tiene efecto residual; por tanto, se necesitan varias aplicaciones.

### ❑ Bórax

El ácido ortobórico es una toxina celular de composición química similar al bórax. Se aplica en forma de polvo fino en espacios interiores para combatir las pulgas. En las alfombras, por ejemplo, debe aplicarse a una proporción de unos 100 $g/m^2$. Las larvas de las pulgas se lo comen y se mueren. No tiene ningún efecto sobre los huevos, pupas o adultos de pulgas.

## ANTICOCCIDIANOS

La coccidiosis es una enfermedad que afecta a gran variedad de especies, entre ellas las aves, en las que se tiene como la enfermedad parasitaria de mayor impacto. Prueba de ello son los más de 800 millones de dólares al año que la industria avícola llega a invertir para controlarla. Además, es una enfermedad que predispone el surgimiento de otras.

En el pollo de engorda la coccidiosis es causada por especies del género *Eimeria* sp, siendo las de mayor impacto económico *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. tenella*, *E. brunetti*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. hagani*, *E. necatrix* y *E. praecox.* En el **cuadro 9.9** se presenta la clasificación de *Eimeria* spp, según su patogenicidad.

En la actualidad, para controlar la coccidiosis se cuenta con varias alternativas; entre ellas:

**Cuadro 9.9 Patogenicidad de *Eimeria* spp en pollo de engorda, ordenadas de mayor a menor grado de patogenicidad**

| Muy patógenas | Patógenas |
|---|---|
| *Eimeria tenella* | *Eimeria mivati* |
| *Eimeria necatrix* | *Eimeria mitis* |
| *Eimeria maxima* | *Eimeria hagani* |
| *Eimeria brunetti* | *Eimeria praecox* |
| *Eimeria acervulina* | |

1. Productos anticoccidianos (químicos, ionóforos, combinaciones de productos y saponinas).
2. Sinergistas anticoccidiales (roxarsona, betaína).
3. Vacunas comerciales.
4. Vacunas no comerciales.
5. Selección genética de resistencia a la enfermedad.
6. Manejo y nutrición.

Sin una buena bioseguridad, quizá estos procedimientos no proporcionen los resultados deseados. La mayoría de los productos anticoccidianos han estado en uso por varios años, pero el manejo de la luz, ventilación, alimentación, tiempos de retiro e incremento de animales por metro cuadrado, son factores que han complicado el establecimiento de programas de control. Por si fuera poco, no hay nuevos productos para el tratamiento, control o erradicación de las coccidias. A la fecha, la investigación tiene como objetivo desarrollar vacunas y conocer mejor los efectos inmunes de los parásitos y el genoma de éstos. Cualquiera que sea el futuro en el control de esta enfermedad debe considerarse que los anticoccidianos son una de las herramientas clave en su control y tratamiento (ver **cuadro 9.10**).

En el pasado, la quimioterapia se utilizaba en el tratamiento de brotes donde ya eran evidentes los signos de infección; sin embargo, las pérdidas eran incompatibles con la relación costo-beneficio. Es por lo anterior que surge el concepto de medicación preventiva o, mejor dicho, metafiláctica. A la fecha, la mayoría de las parvadas comerciales en sistemas intensivos reciben tratamientos de este tipo, y la medicación terapéutica ante brote es el último recurso.

## ❑ Ciclo de las coccidias

En la terapéutica anticcocidiana resulta de gran importancia conocer el ciclo del desarrollo de las coccidias para poder establecer medidas preventivas de infestación y/o contagio, y para definir las posibilidades terapéuticas y fallas en las mismas. Las coccidias tienen un ciclo de vida complejo; así, cuando un ave ingiere un ooquiste infectante esporulado, por acción de los jugos digestivos y de la molleja se liberan los esporocistos y de ellos los esporozoítos para iniciar las fases asexuales y sexual, lo que conduce al desarrollo de miles de nuevos ooquistes, que se difunden en las heces. Una vez esporulados, estos ooquistes son infectantes para las otras aves de la parvada. Después de la ingestión,

**Cuadro 9.10 Principales anticoccidianos utilizados en la industria avícola**

| Tipo | Usos | Limitaciones |
|---|---|---|
| Antagonistas e inhibidores de folatos (1)<br>Sulfonamidas | Síntesis de folatos<br>Brotes<br>Soluble en agua<br>Activo en estados tardíos (segunda generación de esquizontes) | Margen de seguridad estrecho<br>Antagonista de vitamina K<br>Causan enteritis hemorrágica<br>Débiles *vs E. tenella*<br>Resistencia<br>Tóxicos en combinación con algunos ionóforos |
| Antagonistas de tiamina (1)<br>Amprolio | Inhibe toma de tiamina (vit. $B_1$)<br>Brotes<br>Soluble en agua<br>Primera generación de esquizontes vs *E. tenella* y *E. necatrix*<br>Poca actividad *vs* otras especies | Espectro reducido<br>Anticoccidial no débil aún combinado<br>Resistencia |
| 4-hidroxiquinolonas (2)<br>Decoquinato | Espectro amplio *vs* esporozoítos y trofozoítos tempranos | Desarrollo rápido de resistencia |
| Piridonas (2)<br>Clopidol | Activo al día 1–muy temprano | Resistencia<br>Fetotoxicidad<br>Débil vs *E. acervulina* |
| Dinitrobenzaminas (2)<br>DOT | Limitado espectro (*E. tenella*, *E. necatrix*)<br>Poco *vs E. acervulina* y *E. maxima*)<br>Buen margen de seguridad *vs* microzoítos (día 2-3)<br>Combinados con sulfonamidas y etopabato | Resistencia<br>Limitado espectro de actividad |
| Carbanilidas (1)<br>Nicarbazina | Amplio espectro<br>Más activo *vs E. tenella* que *vs* especies intestinales<br>20 estadio esquizontes | Estrés calórico<br>Depresión de crecimiento<br>Tóxico en otras especies |
| Guanidinas (3)<br>Robenidina | Buen espectro y margen<br>Triple acción: esporozoítos, primer estadio y segunda generación de esquizontes | Desarrollo de resistencia |
| Derivados de alcaloides (1)<br>Halofuginona | *Vs E. tenella* y *E. necatrix*<br>Débil *vs* otras especies<br>Triple acción: esporozoítos, primer estadio y 2$^{TM}$ generación de esquizontes | Desarrollo de resistencia<br>Tóxico en patos y codorniz |
| Acetonitrilos benzénicos (1)<br>Diclazuril | *Vs E. tenella*<br>Débil *vs E. maxima* amplio espectro y buen margen<br>Activo en varios estadios | Rápida resistencia<br>Interfiere con el desarrollo de inmunidad de *E. tenella* |

1 = coccidicida, 2 = coccidiostato, 3 = coccidicida o coccidiostato. (Kieran P.J.)

el ooquiste pasa al esófago y de ahí al buche, el proventrículo y la molleja, cuya acción de molienda libera a los cuatro esporocistos hacia el intestino, donde las enzimas digestivas y la bilis permiten que los dos esporozoítos escapen de cada esporocisto.

Los esporozoítos invaden las células epiteliales de las vellosidades intestinales y después desarrollan trofozoítos. Cada uno de éstos contiene un núcleo que, a su vez, se divide en dos núcleos (este es el principio de la fase asexual). Estos núcleos continúan dividiéndose hasta formar varios cientos

de trofozoítos. A esto se le llama primera generación de esquizontes. Los núcleos del esquizonte se desarrollan para generar merozoítos, que escapan del esquizonte e invaden nuevas células epiteliales, formando una segunda generación de esquizontes y una nueva generación de merozoítos.

Algunos merozoítos pueden desarrollarse para formar una nueva generación de esquizontes, pero muchos de ellos penetran a las células epiteliales y comienzan la fase de reproducción sexual. Otros se desarrollan para generar microgametocitos, y otros más para constituir macrogametocitos. Los microgametocitos fecundan a los macrogametocitos para dar origen a un nuevo ooquiste (ver **figura 9.4**).

En especies como *E. acervulina*, *E. mitis*, *E. praecox*, *E. mivati*, los merozoítos invaden las células epiteliales del intestino, las que resultan con gran daño, por la continua proliferación de esquizontes y gametocitos. Otras especies (*E. maxima*, *E. tenella*, *E. brunetti*, *E. necatrix*) llevan a cabo parte de su ciclo vital en capas más profundas provocando una mayor destrucción tisular.

## Fármacos anticoccidianos

Una gran variedad de fármacos posee efectos anticoccidianos, sobre todo inhibiendo la esquizogonia (ver **cuadro 9.10**). La principal vía de administración consiste en añadir los fármacos al alimento de las aves, o en el agua de bebida. Todas las especies de *Eimeria* son capaces de desarrollar resistencias a los fármacos anticoccidianos, lo que se facilita cuando se utilizan dosis bajas durante largos periodos, o cuando se ha usado un mismo fármaco por varios ciclos o mucho tiempo continuo. Por lo anterior es recomendable seguir las indicaciones terapéuticas del producto elegido y rotar los principios activos. Cuando se producen brotes clínicos debido al desarrollo de resistencias es conveniente realizar una prueba de sensibilidad anticoccidiana para tener un historial que permita responder con más certeza en tratamientos empíricos posteriores. No obstante, la mayoría de las veces es suficiente con cambiar el compuesto. Sobre el periodo de retiro debe tomarse en cuenta que éste varía con cada uno de los fármacos, aunque casi siempre se establece de tres a cinco días. En este punto es importante señalar que los alimentos comerciales destinados al pollo de engorda presentan coccidiostatos en su fórmula y, por consiguiente, deben cambiarse por otros que no contengan los fármacos, para respetar el periodo de retiro. Los huevos de gallinas que estén recibiendo el tratamiento están sujetos al periodo de retiro, por lo que no pueden comercializarse durante el periodo correspondiente.

Para evitar la aparición de resistencias se han propuesto dos pautas de tratamiento preventivo:

1. Sistema rotacional, que propone cambiar el fármaco cada cuatro o seis meses de producción.
2. Sistema dual, que consiste en cambiarlo a la mitad de un ciclo de cría, es decir, entre los 21 y 25 días de vida.

En el curso de los tratamientos metafilácticos las aves no desarrollan inmunidad y, por consiguiente, cuando dejan de recibir los fármacos presentan una alta susceptibilidad a la infección. Cabe

reiterar que el tratamiento curativo sólo se aplicaría si llegara a desencadenarse un brote de coccidiosis aviar. A continuación se describen los principales agentes anticoccidianos.

## ❑ Amprolio

Es un polvo blanquecino, soluble en agua en su forma de sal y sin olor.

### *Farmacodinamia*

El amprolio actúa en la primera generación de esquizontes para evitar la formación de merozoítos y tiene cierta actividad contra los estadios sexuales y los ooquistes esporulantes de las coccidias. De modo específico, este fármaco inhibe competitivamente el transporte activo de tiamina en los esquizontes aislados de segunda generación de *Eimeria tenella* en las células intestinales de los pollos. Sin embargo, existe una sensibilidad 50 veces mayor del sistema parasitario comparado con el hospedador, por lo que hay evidencia de que se puede desarrollar una deficiencia de tiamina si se le administra al animal a tasas muy altas. Asimismo, la eficacia del amprolio disminuye si el hospedador recibe un exceso de tiamina en la dieta. Dado que ya se han reportado cepas de *Eimeria* resistentes al amprolio en pollos y pavos, por lo general se le combina con otros agentes como etopabato o sulfaquinoxalina para incrementar su actividad.

### *Farmacocinética*

El fármaco se absorbe de modo eficiente por vía oral y se distribuye en todo el organismo. Al parecer se biotransforma por hidrólisis y se excreta por transporte tubular activo en los riñones. Ya que al amprolio le falta la función hidroxietilo de la tiamina, no se fosforila a un análogo pirofosfato.

### *Indicaciones y dosis*

Se emplea en aves de corral para profilaxis y terapéutica de coccidiosis. El amprolio se administra a pollos de engorda, gallinas ponedoras y pavos; se incorpora en el agua de bebida durante dos semanas, con una dosis que varía de 62.5 a 125 ppm.

### *Toxicidad*

Algunos estudios señalan mortalidad en pollos cuando se les medica de manera continua por más de tres o cuatro semanas con dosis de 0.025%, aunque este efecto es raro en tratamientos de dos semanas. La necropsia practicada en aves intoxicadas con amprolio refiere una mortalidad del 10%, además de petequias y hemorragias en vísceras, proventrículo, esqueleto y músculo cardiaco; también se observa atrofia del bazo.

### *Residuos*

Los límites máximos de residuos (MRL) para el amprolio administrado a pollos y pavos es de 0.5 ppm en músculo, 1.0 ppm en hígado y riñones, y 7.0 ppm en huevo. El tiempo de retiro recomendado es de cero a cinco días para carne y 10 días para huevo.

## ❑ Halofuginona

Es un derivado bromoclorinado del alcaloide extraído de la planta *Dichroa febrifuga.* Es un polvo cristalino blancogrisáceo, insoluble en agua y termoestable incluso a 100°C. Se puede almacenar hasta 28 meses a 50°C sin que pierda su estabilidad.

### *Farmacodinamia*

Al principio del ciclo actúa sobre los esporozoítos y, más tarde, es activa contra la primera y segunda generaciones de esquizontes. Se desconoce su farmacodinamia; sin embargo, tiene efectos residuales y la ventaja de actuar sobre el ciclo de las coccidias en tres fases.

### *Farmacocinética*

El 50% se absorbe y fija a tejidos e hígado, aunque no sufre biotransformación. Se excreta por vía fecal y en la orina. A los tres días se elimina el 90%.

### *Indicaciones y dosis*

La halofuginona es un coccidiostato sintético, eficaz contra fases asexuales de *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. necatrix*, *E. tenella* y *E. mivati*. Se ignora su farmacodinamia; se comercializa como aditivo alimenticio para pollos de engorda y pavos, y se administra a razón de 3 ppm.

### *Toxicidad*

Uno de sus efectos colaterales se asocia con la aparición de grietas en la piel de los pollos y se ha demostrado, es un inhibidor de la síntesis de colágena tipo I en células aviares. Resulta tóxica para los peces y animales acuáticos. Se debe mantener apartada del agua. La halofuginona es irritante a la piel y ojos y deben tomarse precauciones especiales al manejar este fármaco.

### *Residuos*

La halofuginona se transmite a los huevos a partir de las gallinas que la han ingerido durante una semana, pero no tiene efectos adversos en la producción de huevo o en su calidad. Sin embargo, no

se debe administrar a gallinas ponedoras ni durante los cuatro días previos al sacrificio; y en el caso de los pavos, siete días previos al sacrificio. El MRL en hígado de pollos es de 0.1 ppm.

### ❑ Diaveridina

Es un polvo blanco o cremoso sin olor ni sabor y poco soluble en agua.

#### *Indicaciones y dosis*

Se utiliza para la prevención y tratamiento de la coccidiosis en aves. Se le considera un coccidiostático. Cuando se le combina con sulfaquinoxalina logra un efecto secuencial al inhibir la utilización del ácido para-aminobenzoico y el bloqueo del metabolismo del ácido fólico del parásito, lo que bloquea el crecimiento de las coccidias. Se añade al alimento a razón de 0.0015% con 0.085% de sulfaquinoxalina.

#### *Toxicidad*

Aunque se considera baja debe evitarse la sobredosificación, en especial para evitar el aumento de residuos en tejidos.

## IONÓFOROS POLIÉTERES

Los ionóforos son una familia de antibióticos polietéricos producidos por la fermentación de una serie de *Streptomyces* spp. Estos fármacos se descubrieron a principios de los años de 1950 y sus actividades anticoccidianas fueron reconocidas a fines de la década de 1960. Son compuestos lipofílicos tóxicos para varias bacterias, hongos y organismos superiores.

Debido a su amplio espectro de actividad y al desarrollo de resistencia a otros agentes quimioterapéuticos, los ionóforos ganaron terreno en la industria avícola poco después de su introducción. Se clasifican en cinco tipos: monovalentes, glicósidos monovalentes, divalentes (ver **cuadro 9.11**), glicósidos divalentes o piroléteres divalentes. Hoy en día no existen ionóforos poliéteres del tipo de glicósidos divalentes o piroles divalentes que actúen como anticoccidianos.

**Cuadro 9.11 Clasificación de anticoccidianos ionóforos**

| | |
|---|---|
| Ionóforos monovalentes | Monensina<br>Narasina<br>Salinomicina |
| Ionóforos glicósidos monovalentes | Maduramicina<br>Semduramicina |
| Ionóforos divalentes | Lasalocid |

La clasificación de monovalentes y divalentes depende del número de oxidación de los cationes metálicos que transportan. Así, los poliéteres monensina y nigericina, que translocan $Na^+$ y $K^+$, respectivamente, son antibióticos "monovalentes", mientras que los acarreadores de $Ca^{2+}$, lasalocid A y calcimicina, son "divalentes". No obstante lo anterior, se sabe que estos últimos ionóforos también pueden transportar cationes monovalentes como el $Na^+$ y trivalentes, y que ningún antibiótico monovalente es capaz de movilizar cationes polivalentes a través de barreras hidrófobas.

Se considera que la especie responsable de catalizar la translocación catiónica es el antibiótico ionizado a $COO^-$, sin importar si se trata de un ionóforo monovalente o uno divalente. Esta visión subraya la naturaleza ácida de estas moléculas. Sin embargo, los valores de pKa de algunos poliéteres monocarboxílicos, obtenidos en medios de diferente composición sugieren que la acidez de cada molécula puede ser un factor que contribuye a determinar si uno de estos antibióticos es o se comporta como ionóforo monovalente o divalente. Éste es un aspecto que, por supuesto, sale a la luz cuando se toma en cuenta la química de coordinación, así como la química de los elementos alcalinos y alcalinotérreos en solución. De cualquier forma, los ionóforos penetran en las membranas biológicas y alteran el flujo de iones hacia dentro y fuera de la célula, formando complejos ion-ionóforo cíclicos que funcionan como transportadores selectivos.

En avicultura, los ionóforos que se utilizan para controlar la coccidiosis son salinomicina, narasina, monensina, maduramicina, semduramicina y lasalocid. Los anticoccidianos ionóforos tienen un rango de seguridad estrecho y es complicado obtener una excelente distribución de éstos en el alimento de las aves, por lo que sí existen diferencias entre presentaciones comerciales de un mismo principio activo. La toxicidad por ionóforos es difícil de diagnosticar debido a la reversibilidad de los signos clínicos y variabilidad de lesiones patológicas.

### *Farmacodinamia*

Como ya se mencionó, tiene una alta capacidad para formar complejos lipofílicos con cationes metálicos de álcalis y transportar estos cationes a través de membranas biológicas. Los ionóforos con actividad anticoccidiana actúan contra esporozoítos y merozoítos extracelulares, esporozoítos intracelulares y quizá contra estadios de gametogonia. De acuerdo con estudios realizados con el ionóforo monensina, se sabe que el fármaco estimula a la $Na^+$, $K^+$-ATPasa del esporozoíto, pero que los niveles del ion sodio se incrementan en los esporozoítos, indicando que la monensina causó un influjo de iones sodio a una tasa que excedía las capacidades de la bomba de sodio y potasio para eliminar el exceso de sodio y equilibrar el potencial transmembranal del parásito. Un aumento de sodio podría llevar a una alza en los niveles de cloro, en un intento por mantener la electroneutralidad en el esporozoíto. Esto llena de agua al esporozoíto y causa aumento del volumen del parásito. Dado que las coccidias no tienen organelos de osmorregulación, este cambio en las condiciones osmóticas afecta de modo adverso a los parásitos. Además, la estimulación de la bomba de sodio y potasio conlleva un uso incrementado de ATP. El efecto secundario observado en esporozoítos tratados con monensina fue un aumento en la producción de lactato y la utilización del carbohidrato amilopectina, lo que indica un aumento de la glicólisis del esporozoíto.

**Cuadro 9.12 Efecto depresor del crecimiento de los ionóforos en ensayos en bacterias de crianza y corrales en piso (Vahl, 1993)**

| | | Crecimiento % | |
|---|---|---|---|
| **Ionóforo** | **Dosis (ppm)** | **Bacteria de crianza** | **Corrales en piso** |
| Grupo control | - | 100 | 100 |
| Lasalocid | 100 | 99.8 | 100.3 |
| Monensina | 100 | 97.9 | 97.3 |
| Narasina | 70 | - | 99.3 |
| Salinomicina | 60 | 98 | 99.5 |

*Toxicidad*

Como primer dato relevante cabe destacar que la interacción de ionóforos con tiamulina es letal. En general, puede decirse que entre 20 y 50% de sobredosis de un ionóforo puede causar los primeros síntomas de toxicidad. Los niveles tóxicos de estos fármacos producen un aumento en la entrada de calcio y salida de potasio de la célula, provocando muerte celular. Los signos de toxicidad están asociados a un alto contenido de potasio extracelular y de calcio intracelular. Se ha determinado el efecto depresor del crecimiento de varios ionóforos, tanto en baterías de crianza como en corrales en piso (ver **cuadro 9.12**). También se sabe que en la ausencia de desafío a coccidia el efecto depresor del crecimiento de los ionóforos es aún más marcado (ver **cuadro 9.13**). Si se administran dosis superiores a lo recomendado de diferentes anticoccidianos ionóforos se reduce el crecimiento y empeora la conversión de pollos entre siete y 28 días de edad (ver **cuadro 9.14**).

Los microorganismos productores de ionóforos son:

| | |
|---|---|
| *Streptomyces lasaliensis* | Lasalocid |
| *Streptomyces cinnamonensis* | Monensina |
| *Streptomyces albus* | Salinomicina |
| *Streptomyces aureofaciens* | Narasina |
| *Actinomadura yumaensis* | Maduramicina |
| *Actinomadura roseorufa* | Semduramicina |

A continuación se revisan de manera individual los ionóforos.

**Cuadro 9.13 Comportamiento productivo de pollos suplementados con diferentes ionóforos en corrales en piso sin desafío a coccia (Furken, 1981 a, b; 1982)**

| | | Peso final | | Conversión | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ionóforo** | **Dosis (ppm)** | **(g)** | **(%)** | **(g)** | **(%)** |
| Grupo control | - | 1 766 | 100 | 1 777 | 100 |
| Lasalocid | 90 | 1 689 | 95.6 | 1 827 | 102.8 |
| Monensina | 100 | 1 689 | 95.6 | 1 796 | 101.1 |
| Salinomicina | 60 | 1 681 | 95.2 | 1 782 | 100.3 |

**Cuadro 9.14 Efecto depresor del crecimiento de diferentes anticoccidianos suministrados a dosis mas altas que la recomendada en pollos entre los siete y 28 días de edad (Keshavarz y McDougald, 1982)**

| Concentración de anticoccidianos en la dieta, ppm | Peso vivo/conversión de alimento a las 4 semanas de edad Valores expresados en % del control no medicado | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Monensina | Lasalocid | Salinomicina | Nicarbazina | Halofuginona |
| No medicado | 100/100 | 100/100 | 100/100 | 100/100 | 100/100 |
| Nivel recomendado | 93/104 | 100/99 | 95/97 | 95/101 | 96/104 |
| 1.5 X | 91/107 | 92/103 | 88/99 | 96/101 | 90/104 |
| 2.0X | 84/102 | 80/108 | 71/111 | 94/102 | 82/110 |
| 2.5X | 64/124 | 65/128 | 57/122 | 86/107 | 76/112 |
| 3.0X | 50/142 | 57/133 | 41/150 | 80/113 | 70/119 |

## ❑ Monensina

Es un antibiótico producto de la fermentación de *Streptomyces cinnamonensis*, que se utiliza en avicultura por sus propiedades coccidiostáticas y por estimular la ganancia de peso.

### *Farmacodinamia*

Después de que los esporozoítos penetran en la célula del hospedador, sufren cambios metabólicos que los hacen susceptibles al fármaco y comienzan a llenarse de agua. El efecto, se supone, es sobre la membrana celular. Reduce el número de esporozoítos que llegan a la reproducción sexual y se cree que los merozoítos extracelulares también son susceptibles. Al incrementarse el sodio intracelular en el parásito, baja la capacidad de las coccidias para penetrar en las células epiteliales e iniciar la infección o evadir la respuesta inmune del hospedador.

### *Farmacocinética*

Se absorbe por vía oral de manera errática, pero en una proporción buena. Se biotransforma a nivel de tejidos y en el hígado.

### *Indicaciones y dosis*

Tiene propiedades coccidiostáticas y coccidicidas en brotes establecidos, aunque no elimina todas las coccidias. En pollos de engorda y pollitas se utiliza para prevenir la coccidiosis causada por *E. necatrix*, *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. mivati* y *E. maxima.* Se administra a razón de 100 a 125 ppm en pollos y de 60 a 100 ppm en pavos.

### *Toxicidad*

Algunos estudios refieren toxicidad con monensina en pollos, pavos y gallinas comerciales, en dosis de 161 ppm y también debido a mezclas con tiamulina en dosis de 80 ppm.

También hay toxicidad cuando se administra monensina a pollos de engorda de siete semanas de edad en una dosis única correspondiente a 150, 200 y 250 mg/kg de peso. Los signos de toxicidad se manifiestan entre las tres y nueve horas después del tratamiento, siendo más graves en pollos a los que se les administró 250 mg/kg de peso. En este caso presentan anorexia, diarrea, depresión y debilidad. La mortalidad es mayor en los animales tratados con 200 y 250 mg/kg. El periodo de recuperación es de nueve días; el alargamiento y palidez del miocardio, hidropericardio, congestión generalizada y emaciación son las lesiones macroscópicas más evidentes. Al realizarse el examen histopatológico, las lesiones en miocardio comprenden vacuolización y depósitos grasos a nivel intermiofibrilar y daño mitocondrial. Las dosis más altas de monensina proporcionadas de 30 a 50 días disminuyen la ganancia de peso; la conversión alimenticia reduce el tamaño del hígado con relación al peso corporal y aumenta la incidencia de hemorragias subepicardiales (ver **cuadro 9.15**).

### *Residuos*

No se requiere de retiro de rastro. Sin embargo, está prohibido su uso en aves de postura. El MRL para todos los tejidos comestibles de pollos y pavos es de 0.05 ppm.

## ❑ Lasalocid

El lasalocid sódico es un ionóforo divalente producido por *Streptomyces lasaliensis.* Fue descrito por primera vez en 1951, pero su estructura y configuración se detallaron hasta 1970. Es un cristal incoloro soluble en solventes orgánicos e insoluble en agua, excepto la sal sódica.

**Cuadro 9.15 Ganancia de peso, consumo de alimento, conversión alimenticia y relación de peso de hígado/peso vivo en pollos de engorda a los 50 días de edad alimentados con diferentes concentraciones en la dieta de monensina (adaptado de Wagner *et al*., 1983)**

| | Edad de los pollos | | Resultado a los 50 días de edad | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tratamiento | 1 a 29 d | 30 a 50 d | Ganancia de peso en (g) | Consumo de alimento (g) | Conversión de alimento | Peso hígado/ peso vivo × 100 |
| Control | 0 | 0 | 2 219[a] | 4 316[a] | 1.94[a] | 2.27[a] |
| Monensina, ppm | 121 | 121 | 2 222[a] | 4 176[a] | 1.88[a] | 2.04[b] |
| Monensina, ppm | 121 | 242 | 2 028[b] | 4 058[a] | 2.00[b] | 1.87[b] |

[a,b] $p < 0.05$

### *Farmacodinamia*

Igual que otros ionóforos, forma complejos con los iones de sodio y de potasio. Su actividad hace que las membranas del parásito sean permeables a los iones, además de inhibir las funciones de la mitocondria. La fase de trofozoíto es la más sensible al lasalocid, que es el ionóforo menos tóxico para las especies superiores. El fármaco mostró las concentraciones inhibitorias más bajas a cepas de *Clostridium perfringens*, incluso menores a las de antibacterianos como la lincomicina (0.5 mg/ml) y la tilosina (1 mg/ml), con valores de CMI de 0.12 mg/ml, similares a los de oxitetraciclina.

### *Farmacocinética*

No existen reportes sobre la cinética concreta de este fármaco. Sin embargo, dada su similitud estructural con la monensina, puede asumirse una rápida excreción fecal, pues el metabolismo y excreción se dan por medio del hígado y la bilis. Algunos de los metabolitos que produce provienen de la O-desmetilación, hidroxilación y decarboxilación.

### *Indicaciones y dosis*

Está aprobado en pollos de engorda y pavos para prevenir la coccidiosis provocada por *Eimeria tenella*, *Eimeria necatrix*, *Eimeria acervulina*, *Eimeria brunetti*, *Eimeria mivati* y *Eimeria maxima.* El producto debe mezclarse con el alimento a razón de 75 a 125 ppm para pollos, y de 90 a 125 ppm para pavos.

### *Toxicidad*

No se tienen reportes sobre la toxicidad en dosis un poco elevadas. Se ha asociado con un exceso en la excreción de agua, lo que causa problemas en el manejo de la cama. Sin embargo, no hay evidencia científica que valide este efecto. Todos los ionóforos presentan incompatibilidad con la tiamulina, excepto el lasalocid y la maduramicina. La intoxicación con lasalocid (300 a 400 ppm) produce una neuropatía periférica caracterizada por edema, demielinización y degeneración axonal. En gallinas reproductoras una dosis de 105 a 125 ppm de lasalocid disminuye el porcentaje de nacimientos, mientras que una dosis de 115 a 150 ppm induce ataxia en los machos, además de reducir la fertilidad y producción de huevos. Los pavos son más tolerantes a la toxicidad con lasalocid, y no presentan mortalidad con dosis de hasta 750 ppm.

Varios estudios en campo sugieren usar bajos niveles de sodio al administrar lasalocid; por ejemplo:

- Sodio iniciador: 0.18-0.21%
- Sodio en crecimiento: 0.15-0.18%
- Sodio finalizador: 0.15-0.18%

*Residuos*

Debe retirarse, por lo menos, entre los cero y cinco días antes del sacrificio. El NOEL es de 2.5 a 4.2 mg/kg, con una $DL_{50}$ en pollos de 71.5 mg/kg, los MRL son de 20 mg/kg en músculo, 100 mg/kg en piel con grasa, 100 mg/kg en hígado y 50 mg/kg en riñones. En EK/EU se le ha asignado un ADI de 5 mg/kg y en Australia es de 1 µg/kg.

## ❑ Narasina

Es un coccidiostato ionóforo producido por *Streptomyces aureofaciens.* Tiene una estructura similar a la salinomicina.

*Indicaciones y dosis*

Se comercializa como aditivo para el alimento y sólo para pollos. El producto se administra a razón de 60 a 80 ppm.

*Precauciones y toxicidad*

No debe administrarse a gallinas ponedoras; en pavos adultos llega a ser fatal. La interacción con tiamulina es letal. Al combinarla con nicarbazina se incrementa la mortalidad en pollos de engorda, en particular en animales propensos a choque calórico. Dosis de 240 ppm de narasina en pollos reducen el consumo de alimento y ganancia de peso, asociándolas también con una miositis esquelética y aumento de células grasas en corazón. En gallinas, dosis de 70 ppm reducen el tamaño del huevo y el porcentaje de nacimientos. Se ha observado un aumento significativo de la mortalidad al utilizar 70 ppm de narasina en pavos adultos. Los animales afectados presentan incoordinación, debilidad muscular y baja en el consumo de alimento. Dosis más bajas (de 25 a 40 ppm) se relacionan sólo con anorexia, ataxia, paresis, parálisis, caída de las alas, disnea, diarrea y mortalidad en pavos de ocho a 22 semanas de edad.

*Residuos*

Su periodo de retiro es de cero días y el MRL en músculo de pollos es de 0.05 ppm, y en grasa de 0.5 ppm.

## ❑ Semduramicina

La semduramicina sódica es un antibacteriano ionóforo producido por la fermentación de *Actinomadura roseorufa*, utilizado para prevenir la coccidiosis causada por *Eimeria tenella*, *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. brunetti*, *E. necatrix* y *E. mivati/mitis.*

### *Indicaciones y dosis*

La semduramicina se expende como premezcla, con 5.13% de semduramicina sódica. Se recomienda administrarse en una dosis de 25 ppm de principio activo por tonelada de alimento. Su ingesta debe suspenderse cinco días antes del sacrificio. Se cree que dosis mayores (30, 50 y 70 ppm) pueden evitar que se exprese en todo su potencial la mejora en las variables productivas causadas por 25 ppm. Sin embargo, existe la tolerancia y si se insiste en usar una dosis de 30 o más ppm, en la segunda mitad del mecanismo de engorda se recuperan, en buena medida, las variables productivas.

Para pavos, la dosis es también de 25 ppm. Se reconoce que la semduramicina, combinada con roxarsona, tiene una acción potencializada *versus* varias coccidias, en especial *E. tenella*. Se debe evitar la combinación con otros arsenicales y asegurarse un acceso fácil al agua para evitar que se presente parálisis de patas y/o debilidad de las mismas por sobredosis o falta del líquido. A menudo se le administra de manera simultánea con bacitracina ZN o, de preferencia, con metildisalicilato (de 10 a 50 ppm), o con virginiamicina (20 ppm) para controlar la enteritis por *Clostridium* sp asociada a coccidiosis. La semduramicina sódica no aumenta la tasa de resistencias por *Entamoeba coli* ni de *Salmonella* sp ni presenta resistencia cruzada con otros antibacterianos usados en avicultura.

### *Residuos*

El NOEL general ha sido establecido en 1.0 mg/kg/día, pero para perros es de 0.3 mg/kg/día; usando esta especie como modelo se establece un ADI (ingesta diaria admisible) de 1.25 mg/kg de peso (por ejemplo: 0.075 mg/día para una persona de 60 kg). De tal suerte que los MRL para músculos son de 300 ppb; 1 108 ppb en hígado, y 700 ppb en piel y grasa. Pese a que se recomienda un retiro de cinco días, se sabe que los residuos de semduramicina son inferiores a los MRL especificados con retiro de tan sólo seis horas. Aun así, se desaconseja su uso en gallinas productoras de huevo para plato.

### *Toxicidad*

La toxicidad de la semduramicina se ha evaluado con base en múltiples estudios de teratogenicidad, embriotoxicidad, genotoxicidad y mutagenicidad, entre otros. Ninguno prueba que sea peligrosa para la salud de animales o del hombre en la dosis especificada, aunque en dosis mayores produce cambios hepáticos y en el SNC en perros (la especie más susceptible) y en ratas, lo que sólo tiene valor académico. La interacción con tiamulina es letal. No se debe administrar a gallinas ponedoras ni a los pollos en los cinco días previos al sacrificio.

## ❑ Maduramicina

Es un coccidiostato ionóforo, producto de la fermentación de *Actinomadura yumaense.*

*Indicaciones y dosis*

Está disponible como aditivo para alimentos y debe administrarse en éstos en 5 ppm. Las dosis más altas pueden afectar la engorda de las aves.

*Toxicidad*

Todos los ionóforos presentan incompatibilidad con la tiamulina, salvo el lasalocid y la maduramicina. La dosis recomendada es de 5 ppm. Cuando se medica maduramicina a partir de los 14 días de edad y por un periodo de 21 días, se observa una reducción en la tasa de crecimiento de pollos alimentados con 5 y 10 ppm del fármaco. (Ver **cuadro 9.16**.) Los síntomas clínicos incluyen diarrea acuosa, decaimiento y emplume anormal a partir de los 14 días con 10 ppm y 21 días con 5 ppm de maduramicina. También se sabe que en dosis altas induce algunas alteraciones hematológicas.

*Residuos*

No debe administrarse a gallinas ponedoras, ni durante los cinco días previos al sacrificio. El MRL es de 0.4 ppm en piel y grasa de pollos.

## ❑ Robenidina

Es un sólido de color marfil que se oscurece cuando se expone a la luz sin perder sus propiedades farmacológicas. Sólo se descompone a 289°C. Es insoluble en agua, ligeramente soluble en alcoholes, y soluble en cloroformo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Es un coccidiostato sintético con una estructura química similar a la de la guanidina.

*Farmacodinamia*

Actúa como coccidiostático al inhibir el desarrollo de la primera generación de esquizontes y también es coccidicida al actuar contra la segunda generación de esquizontes y los merozoítos. También tiene un posible efecto sobre la gametogonia. Al segundo día del ciclo de la coccidia se

**Cuadro 9.16 Peso promedio (gramos) de pollos medicados con diferentes dosis de maduramicina por un periodo de 21 días (Singh y Gupta, 2003)**

| Concentración de maduramicina en ppm | Periodo de medicación, días | | |
|---|---|---|---|
| | 7 | 14 | 21 |
| | Peso promedio (g) | Peso promedio (g) | Peso promedio (g) |
| 0 | 285 | 429 | 612[a] |
| 5 | 278 | 418 | 504[b] |
| 10 | 282 | 415 | 493[b] |

[a, b] $p < 0.05$.

obtiene su máximo efecto, ya que en ese periodo actúa sobre el trofozoíto y quizá sobre la primera generación de esquizontes.

### *Indicaciones y dosis*

Es un fármaco antiguo, con un historial de desarrollo de cepas resistentes de coccidias, pero hoy en día se utiliza para tratar cepas resistentes a los ionóforos y a nicarbazina. La robenidina se añade al alimento para pollos de engorda, pollitas de reemplazo y pavos, a razón de 33 a 41 ppm. En patos, gallinas y gansos se puede administrar esta misma dosis.

### *Toxicidad*

La $DL_{50}$ en gallinas, pavos, patos y gansos varía entre 500 y 1 350 mg/kg, pero se han encontrado efectos tóxicos en 300 ppm, los que se caracterizan por un incremento en el número de células sanguíneas y betaglobulinas séricas, así como por pérdida de peso.

### *Residuos*

No debe administrarse en gallinas ponedoras o durante los cinco días previos al sacrificio. El periodo de retiro es de cinco días. Los MRL en músculo, hígado y riñones corresponden a 0.1 ppm, y en piel y grasa a 0.2 ppm.

## ❒ Nicarbazina

Es un complejo equimolecular de 4,4-dinitrocarbanilida y 4,6-dimetil-2-pirimidinol. Son cristales fuertemente electrostáticos que presentan algunos problemas de mezclado en seco. Es un polvo amarillento, inodoro, estable, termoestable al que no afecta la humedad. La nicarbazina salió al mercado como el primer anticoccídico de amplio espectro. Tiene un peso molecular de 426 Da y su fórmula condensada es $C_{19}H_{18}N_6O_6$. Es insoluble en agua.

### *Farmacodinamia*

Es un coccidiostato sintético eficaz para prevenir las coccidiosis; ataca de manera directa a la segunda generación de esquizontes en desarrollo.

### *Farmacocinética*

Se absorbe bien PO, distribuyéndose en todo el organismo; se separa en sus dos componentes originales; de éstos, se ha demostrado, la 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina se absorbe, metaboliza y elimina más rápido que el otro componente.

### *Indicaciones y dosis*

Se emplea para prevenir la coccidiosis aguda. Debe verificarse que la concentración sea la recomendada, ya que su toxicidad es mayor a la del promedio de los anticoccídicos. Existe poca resistencia. Tomando en cuenta los problemas que pueden suscitarse con el uso de ionóforos es muy recomendable adoptar un sistema de medicación secuencial; esto es, utilizar un producto para iniciación y otro para crecimiento y finalización; por ejemplo, la nicarbazina seguida de un ionóforo, amprolio más etopabato, robenidina o arprinocida.

### *Indicaciones y dosis*

Se incluye a razón de 100 a 125 ppm en el alimento y se usa para prevenir la coccidiosis causada por *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. necatrix* y *E. brunetti* en pollos de engorda. No debe administrarse a las gallinas destinadas a la producción de huevo.

### *Toxicidad y efectos adversos*

La nicarbazina puede provocar una baja en la producción de huevo, disminución en el peso de éste, cáscara delgada y yema alterada. Algunas veces —se dice— la nicarbazina puede deprimir el crecimiento en pollos de engorda, aunque no hay evidencias que soporten que los niveles de 125 ppm provoquen tal hecho (ver **cuadro 9.17**). Dosis mayores (250 y 500 ppm) disminuyen el crecimiento en forma más marcada y proporcional a la dosis administrada (7 y 29%, respectivamente). Sin embargo, cabe destacar que con dosis equivalentes a cuatro veces la dosis recomendada no se ha observado mortalidad de las aves, no así al elevar de 12 a 16 veces la dosis normal de nicarbazina (es decir, de 1 600 a 2 500 ppm). En estos casos se observa una alta mortalidad en las aves. También se ha observado que pollos alimentados con el doble de la dosis aprobada presentan un comportamiento de letargo y pérdida de conciencia del medio y un andar errático.

Las lesiones histopatológicas incluyen degeneración de células hepáticas y renales. Asimismo, se observa una reducción en el número de basófilos y un aumento de trombocitos en la sangre. Los pollos que reciben la dosis recomendada de nicarbazina son más susceptibles al estrés por calor que aquellos que no la consumen con el alimento.

**Cuadro 9.17 Efecto de dosis crecientes de nicarbazina en el rendimiento productivo de pollos de engorda de 1 a 4 días de edad (González *et al*., 2003)**

| | Peso vivo | | Conversión | |
|---|---|---|---|---|
| **Nicarbazina, pmm** | **(g)** | **(%)** | **(g)** | **(%)** |
| 0 | 233 | 100 | 1 658 | 100 |
| 125 | 223 | 95.7 | 1 669 | 100.7 |
| 250 | 217 | 93.1 | 1 694 | 102.1 |
| 500 | 166 | 71.2 | 1 797 | 108.4 |

La respuesta fisiológica de las aves suplementadas con nicarbazina y expuestas a altas temperaturas incluyen un aumento de la tasa metabólica y desarrollo rápido de hipertermia. En apariencia, aunque por un mecanismo desconocido, la nicarbazina aumenta la temperatura corporal, lo que ocasiona en aves estrés por calor, desviando aún más el desequilibrio ácido-base, el lactato sanguíneo y la frecuencia cardiaca. Existe una cantidad considerable de reportes sobre el efecto negativo de la nicarbazina en el sistema reproductivo de la gallina. Este fármaco previene la maduración de los folículos en el ovario y aun cuando el hígado continúa sintetizando la yema, ésta no se deposita en el folículo, induciendo hipercolesterolemia e hipercalcemia. Altas dosis del fármaco (1 600 ppm) retardan el desarrollo de los testículos en los machos.

Otros efectos causados por la nicarbazina incluyen disminución en la producción de huevos, del peso del huevo y de los nacimientos, como ya se mencionó. La variable más sensible al uso de este fármaco en gallinas es la pérdida de pigmentación de la cáscara de huevos marrones, la que se observa a los dos días de consumir una dieta con 25 ppm. Esto se produce debido a una disminución del depósito de protoporfirina en la cáscara. La nicarbazina también induce la formación de una yema moteada, hecho en apariencia debido a la pérdida de permeabilidad de la membrana vitelina y paso de fluido de la albúmina a la yema. En el **cuadro 9.18** se muestran la dosis y efectos tóxicos de los principales anticoccidianos en pollo de engorda, y en el **cuadro 9.19** se presentan las dosis y efectos tóxicos en ponedoras y reproductoras de los más importantes anticoccidianos.

#### *Resistencia*

No hay datos sobre un aumento en las resistencias por el uso de nicarbazina, uno de los anticoccidianos sintéticos más usados en las fases de iniciación en la industria avícola mexicana.

#### *Residuos*

Se requiere un periodo de retiro de al menos cinco días y en las gallinas de reemplazo de seis a ocho días antes de iniciar la postura. Los MRL en los tejidos comestibles de pollos son de 200 ppb.

### ❑ Etopabato

Pertenece al grupo químico 2,4-éster amonobenzoico sustituido. Posee una buena actividad contra *Eimeria acervulina*, una baja acción contra *Eimeria maxima* y *Eimeria brunetti*, y una nula actividad contra *Eimeria tenella*. Sólo es utilizado en combinación con otros fármacos anticoccidianos, como los análogos del ácido paraaminobenzoico (PABA) y sulfonamidas, los que interfieren en las reacciones de síntesis del dihidropteroato, durante las cuales ocurre la conjugación de las moléculas de peteridina y PABA; el exceso de PABA neutraliza la actividad de estos fármacos. Por lo general, el etopabato se encuentra en combinación con amprolio y es útil en parvadas infestadas con coccidias

**Cuadro 9.18 Dosis y efectos tóxicos de los principales anticoccidianos en pollo de engorda**

| Anticoccidiano | Dosis máxima recomendable (ppm) | Dosis tóxica (ppm) | Efecto tóxico |
|---|---|---|---|
| **Anticoccidianos químicos** | | | |
| Amprolio | 133 | <1 000 | Máxima dosis tolerada |
| Clopidol | 125 | 400 a 1 000 | Sin efectos tóxicos registrados |
| | | 2 000 | Retardo del 8% en ganancia de peso |
| | | 31 500 | Mortalidad del 55% del lote |
| Decoquinato | 40 | Hasta 1 600 | Sin efectos tóxicos registrados |
| Diclazuril | 1 | Hasta 25 | Sin efectos tóxicos registrados |
| DOT | 125 | 336 | Depresión, ataxia |
| | | 516 | Debilidad progresiva |
| Halofungiona | 3 | >9 | Disminución en el consumo de alimento y en ganancia de peso |
| Metilbenzocoato | 110 | 440 | Sin efectos tóxicos registrados |
| Nicarbazina | 125 | 250 | Disminución en ganancia de peso |
| | | 250 + calor | Ataxia, incoordinación y debilidad |
| Robendina | 36 | 250 | Discreto retardo en ganancia de peso |
| | | 1 100 | Disminución en ganancia de peso |
| | | 2 200 | Mortalidad del 60% del lote |
| Zoalene | 125 | 250 a 500 | Afecta crecimiento y conversión |
| | | 860 | Sintomatología nerviosa, rigidez de cuello y andar tambaleante |
| **Anticoccidianos ionóforos** | | | |
| Lasalocid | 125 | 200 | Disminución en ganancia de peso |
| | | 300 a 400 | Ataxia, anorexia y pérdida de peso |
| | | 160 + 500 de cloranfenicol | Ataxia, anorexia y pérdida de peso |
| Maduramicina | 5 | 30 | Afección de crecimiento sin mortalidad |
| | | 7 | Poco efecto comparado con 5 ppm |
| Monensina | 125 | 363 | Disminución en consumo de alimento y en ganancia de peso |
| | | 442 | Efectos adversos en todos los parámetros |
| | | 605 | Igual al anterior + mortalidad |
| Narasina | 70 | 80 a 240 | Disminución en el consumo de alimento y en ganancia de peso |
| Salinomicina | 70 | 90 | Sin efectos tóxicos reportados |
| | | <180 | Disminución en el consumo de alimento y en ganancia de peso |
| Semduramicina | 25 | 50 a 75 | Disminución en el consumo de alimentos y en ganancia de peso. Problemas de emplume |

Adaptado de Fowler, 1995.

**Cuadro 9.19 Dosis y efectos tóxicos en ponedoras y reproductoras de los principales anticoccidianos**

| Anticoccidiano | Dosis tóxica (ppm) | Efecto tóxico |
|---|---|---|
| **Anticoccidiano químico** | | |
| Amprolio | 700 | Disminución de eclosión |
| | 1 250 | Síntomas de deficiencia de tiamina |
| | 1 400 | Reducción de consumo de alimento y disminución de fertilidad en machos |
| | 2 000 | Baja de postura |
| Clopidol | 500 | Sin efectos tóxicos reportados |
| Diclazuril | 5 | Sin efectos tóxicos reportados |
| Halofunginona | 3 | Sin efectos tóxicos reportados |
| Nicarbazina | 20 | Discreta disminución de eclosiones |
| | 50 | Disminución de eclosiones 60% |
| | 100 | Baja de postura |
| | 125 | Baja de postura y aparición de manchas en yema y despigmentación de cáscara de huevos marrones |
| | 400 | Disminución de tamaño de huevo |
| | 700 | 0% eclosión, ataxia, incoordinación y debilidad. Alteración del tamaño de hígado y riñones |
| Robenidina | 33 | Sin efectos tóxicos reportados |
| | 132 | Disminución de eclosión |
| **Anticoccidianos ionóforos** | | |
| Lasalocid | 75 a 125 | Reducción de eclosión y fertilidad |
| | 150 | Ataxia y anorexia (aves adultas más sensibles) |
| Maduramicina | 5 | Sin efectos tóxicos reportados |
| Monensina | 88 | Sin efectos tóxicos reportados |
| | 100 | Reducción de fertilidad |
| | 264 | Disminución de consumo de alimento y baja de postura |
| Narasina | 20 | Sin efectos tóxicos reportados |
| | 70 | Baja de postura y eclosión |
| | 700 | Disminución significativa de eclosión y de tamaño de huevo |
| Salinomicina | 25 | Disminución de consumo de alimento y baja de postura |
| | 60 | Igual al anterior + disminución de eclosión |

Adaptado de Fowler, 1995.

de las especies *E. tenella* y *E. acervulina* resistentes al amprolio. Se logran mejores resultados si se emplea esta combinación antes o después del tratamiento con nicarbazina, robenidina, monensina o arprinocida.

## ❒ Nitrobenzamidas

Son tres (nitromida, dinitolmida, aclomida) y dos de ellas se usan sobre todo en aves reproductoras y reemplazos (superiores a 16 semanas de edad). La primera nitrobenzamida que se distribuyó en forma comercial fue la nitromida. La dinitolmida es un sólido amarillo cristalino casi insoluble en agua, pero su solubilidad aumenta en 10% en presencia de hidróxido de sodio, alcohol, xileno o queroseno. La aclomida, en tanto, fue eliminada por no presentar ventaja alguna sobre los otros dos productos.

### *Farmacodinamia*

La dinitolmida logra su efecto en la fase de merozoíto, al tercer día de la infección, aunque aún no se determina con exactitud la manera como sucede. Las nitrobenzamidas inhiben el desarrollo de la primera y segunda generaciones de esquizontes, pero no interfieren con el desarrollo de la inmunidad; provocan un efecto protector completo contra infecciones de *Eimeria tenella* y *necatrix* pero muy poca actividad contra *Eimeria acervulina.* Se ha extendido su uso como promotoras del crecimiento, y con frecuencia se le combina con sulfanitran y/o roxarsona.

### *Dosis*

Se debe administrar a razón de 62.5 a 125 ppm.

### *Toxicidad*

La dinitolmida presenta una baja toxicidad. En pollos ha habido casos de intoxicación con dosis excesivas de 125 mg/animal, aunque son muy esporádicos.

### *Residuos*

El periodo de retiro de la dinitolmida es de cero a tres días, pero no debe usarse en aves productoras de huevo. La nitromida y la aclomida deben retirarse cinco días antes del sacrificio y la dinitritoluamida tres días antes. Los MRL de la dinitolmida para pollos son de 3.0 ppm en músculo, 6.0 ppm en hígado y riñones y 2.0 ppm en grasa. En pavos son de 3.0 ppm en músculo e hígado, 6.0 ppm en riñones y 3.0 ppm en grasa.

## ❒ Arsenicales

El primer uso dado a los arsenicales (ácido arsanílico, arsanilato sódico y roxarsona) fue como promotores de crecimiento. Poseen una baja actividad contra *Eimeria tenella* y *E. brunetti*, ya sea solos o en combinación con las nitrobenzamidas.

## ❑ Roxarsona

Los ácidos fenilarsónicos como el ácido arsanílico, roxarsona (ácido 3-nitro-4-hidroxifenilarsónico) y nitarsona (ácido 4-nitrofenilarsónico) se utilizan para mejorar la eficiencia productiva de los animales. La roxarsona en particular se emplea, además, para potenciar el desempeño de los anticoccidianos; presenta en su estructura arsénico (As) orgánico pentavalente (oxidado), mismo que abunda en la naturaleza y no se considera tóxico. El que se tiene como potencialmente tóxico es el As trivalente (reducido), producido por el hombre como resultado de la fundición de metales. La posibilidad de que un producto a base de roxarsona de mediana o mala calidad contenga As en su forma trivalente es un factor de toxicidad a considerar al momento de realizar el control de calidad de éste.

### *Toxicidad*

La toxicidad de roxarsona se produce por una sobredosis accidental o deliberada o en aves deshidratadas. La dosis recomendada para la roxarsona es de 25 a 50 ppm. En pollos, una dosis de 100 ppm reduce el crecimiento. En pavos, el doble de la dosis recomendada produce una neuropatía periférica que causa cojera. La toxicidad con lesiones en hígado sugestivas de arsénico inorgánico trivalente ocurrió en pollos que recibieron 10 veces la dosis recomendada de roxarsona. Las lesiones pueden ser resultado de la degradación y reducción del producto orgánico al estado trivalente o, más probablemente, de la excreción biliar del arsénico inorgánico presente como un contaminante en algunos productos comerciales.

Los pollos intoxicados con roxarsona presentan ataxia, incoordinación, debilidad y decaimiento. Microscópicamente, los nervios periféricos muestran pérdida de mielina y fragmentación de axones. En pavos también se observa una colecistitis ulcerativa. Los signos de toxicidad por roxarsona se exacerban por la falta de agua, presentándose incoordinación, cojera y parálisis. Las cojeras son evidentes en pavos. En el caso de gallinas ponedoras se ha observado que una dosis de 300 ppm por tres o cuatro semanas reduce la producción de huevos y aumenta la presentación de hígado graso. En el caso de intoxicación con roxarsona, la evolución de los síntomas es la siguiente:

1. Dosis de 25 a 50 ppm: dosis recomendada sin signos de toxicidad.
2. Dosis de 100 ppm: problemas en piernas y relajamiento muscular a partir de los ocho días de ingesta; esta sintomatología es reversible si se regresa a la dosis recomendada y se proporciona agua a las aves.
3. Dosis de 200 ppm: los problemas en piernas y relajamiento muscular se presentan a los dos días después de ingesta, afectando también la ganancia de peso y rendimiento productivo. Este cuadro se revierte al retirar el producto del alimento.
4. Dosis de 400 ppm: a los dos días se observan problemas en piernas y hemorragia renal. Se reporta mortalidad a los 20 días.

En 1997, Rath y otros autores determinaron que el doble de la dosis recomendada de roxarsona (100 ppm) producía una disminución en la firmeza biomecánica de los tendones flexores de pollos

broiler, situación que puede explicar las alteraciones locomotrices inducidas por la roxarsona. Los mismos efectos fueron observados con dosis de 100 a 150 ppm de monensina.

#### *Tiempo de retiro*

El tiempo de retiro es de cinco días. Los MRL para pollos y pavos corresponden a 0.5 ppm en músculo, 2.0 ppm en hígado y 0.5 ppm en huevo.

## ❑ Diclazuril

Es un benzenoacetronil que tiene una actividad anticoccidiana cuando se administra a niveles bajos en el alimento. Es casi insoluble en agua.

#### *Farmacocinética*

En pollos, al administrar una dosis de 1 mg se logra una $Cp_{máx}$ de 1.5 mg en seis horas.

#### *Farmacodinamia*

El diclazuril es activo contra los esquizontes de segunda generación y estadios sexuales de *E. tenella.* Es interesante señalar que no es activo contra los estadios de esquizontes de *E. maxima* o *E. brunetti*, pero sí contra el estadio de cigoto de *E. maxima* y el microgamonte de *E. brunetti.* Este fármaco inhibe la esporulación de los ooquistes y parece no interferir con el desarrollo de inmunidad a *E. tenella.*

#### *Indicaciones y dosis*

El diclazuril sigue siendo eficaz contra *Eimeria tenella* resistente a amprolio, arprinocida, clopidol, dinitolmida, halofuginona, nequinato, monensina y robenidina. Es efectivo al administrarse en bajas concentraciones en el alimento. Se utiliza como metafiláctico en pollos de engorda, pavos y conejos, con una dosis de 1 ppm en el alimento. Para evitar el desarrollo de resistencias se sugiere se use en la primera o segunda porciones de un programa *shuttle* (se compone de dos coccidiostáticos: uno durante la primera fase de la crianza y otro en la final) y que el uso se limite a seis meses. Después de un periodo de descanso de seis meses se puede volver a utilizar.

#### *Residuos*

El periodo de retiro es de cero a cinco días. Los MRL para pollos y pavos son de 0.5 ppm en músculo, 3.0 ppm en hígado y 1.0 ppm en piel y grasa.

## ❑ Toltrazuril

Es un fármaco triazinon de amplio espectro anticoccidiano y antiprotozoario.

### *Farmacodinamia*

Es activo contra los estadios asexuales de las coccidias al inhibir la división nuclear de los esquizontes y microgamontes y al evitar la formación de cuerpos de pared de los macrogamontes. Tiene una excelente actividad al ser administrado en agua a razón de 25 ppm; también es efectivo en el tratamiento de brotes de coccidiosis. Los estudios experimentales demuestran que la actividad es buena si el agente se administra de 5 a 20 mg/kg. El toltrazuril ha sido utilizado con eficacia en programas planteados de tratamiento intermitente. En un estudio, la resistencia fue observada después de administrarse por cinco periodos consecutivos.

### *Residuos*

El toltrazuril se libera poco a poco de los tejidos comestibles de los pollos y puede ser detectado en el músculo pectoral 24 días después del retiro, cuyo periodo va de ocho a 14 días, aunque algunos fabricantes recomiendan incluso 21 días. No debe usarse en aves productoras de huevo. Los MRL son de 100 mg/kg en músculo, 200 mg/kg en piel con grasa, 600 mg/kg en hígado y 400 mg/kg en riñones.

## ❑ Quinolonas

En este grupo se encuentran los compuestos buquinolato, decoquinato, nequinato y clopidol. Las quinolonas son compuestos heterocíclicos prácticamente insolubles en agua.

### *Farmacodinamia*

Las quinolonas inhiben la respiración de las coccidias al interferir con el transporte de electrones mediado por citocromos en las mitocondrias del parásito. El sitio de acción es en el complejo donde los electrones se transfieren de ubiquinona al citocromo c.

### *Farmacocinética*

Por su insolubilidad, la absorción en el tubo gastrointestinal es mínima, lo que limita su toxicidad. Por consiguiente, la distribución y concentración en los tejidos es escasa, salvo en el hígado.

## ❑ Buquinolato

Se utiliza añadiéndolo al alimento a razón de 80 ppm. Debe retirarse cinco días antes del sacrifico de los animales y no administrarse a gallinas ponedoras. Los MRL en músculo de pollos son de 0.1 ppm, y en hígado, riñones, piel y grasa de 0.4 ppm.

## ❑ Clopidol

Es un coccidiostato pirindólico que tiene cierta actividad contra cepas de coccidias resistentes a los ionóforos. Es insoluble en agua, por lo que su presentación es como premezcla para el alimento.

### *Farmacodinamia*

Actúa contra la fase de esporozoíto, permitiendo que entre en la célula del hospedador sin desarrollarse. Tiene efecto contra la esquizogonia de segunda generación, gametogonia y esporulación. Los esporozoítos pueden continuar su desarrollo al suspenderse la administración del fármaco. En pollos que reciben este agente se presenta una pequeña inmunidad anticoccidiana.

### *Indicaciones y dosis*

Se administra en pollos, a razón de 125 ppm. No se recomienda en gallinas ponedoras, ya que el fármaco se transmite al huevo; tampoco debe usarse en pollos de más de 16 semanas ni durante los cinco o siete días previos al sacrificio del animal.

### *Residuos*

Los MRL para pollos y pavos son de 5.0 ppm en músculo y de 15.0 ppm en hígado y riñones.

## ❑ Decoquinato

### *Farmacodinamia*

Esta quinolona termina con la fase de esporozoíto del ciclo de vida, ya que interrumpe el transporte de electrones del sistema citocromo mitocondrial del parásito.

### *Indicaciones y dosis*

El decoquinato está en esencia indicado para la prevención antes que para el tratamiento de la coccidiosis causada por *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. necatrix*, *E tenella* y *E. mivati*. Debe administrarse por lo menos 28 días cuando hay probabilidad de desarrollar coccidiosis. Conviene señalar que los alimentos comerciales que contienen decoquinato deben consumirse en un plazo no mayor de siete días después de su elaboración, y en ésta no debe utilizarse bentonita, porque inactivaría las propiedades del decoquinato.

El metilbenzoquinato también forma parte del grupo químico al que pertenece el decoquinato, el de las 4-hidroxiquinolonas. La combinación de metilbenzoquinato y meticlorpindol posee una actividad sinérgica, por lo común utilizada en los programas de rotación en las coccidiosis. No debe

administrarse en aves productoras de huevo. La dosis recomendada es de 30 a 40 ppm. Asimismo, se puede dar a pollos, en combinación con una quinolona, a razón de 20 a 40 ppm.

#### *Residuos*

El periodo de retiro del decoquinato es de cinco días. El MRL para músculo de pollos es de 1.0 ppm y para el caso de riñón, hígado, piel y grasa es de 2.0 ppm.

### ❑ Arprinocid

Es un compuesto insoluble en agua. Por lo general se mezcla con el alimento.

#### *Farmacodinamia*

Actúa contra el esporozoíto y el esquizonte de la primera generación, por lo que se le considera coccidiostático. Al combatir el merozoíto y el esquizonte de la segunda generación, también se le considera coccidicida, pues tiene un efecto sobre la gametogonia. En el medio externo inhibe la esporulación de los ooquistes. Se especula que interfiere con el metabolismo de las purinas en el parásito.

#### *Indicaciones y dosis*

Se emplea a razón de 60 ppm, pero con fines profilácticos la dosis puede reducirse a 30 ppm. Para pavos, la dosis va de 90 a 120 ppm.

#### *Toxicidad*

A razón de 60 ppm es nula y casi es imposible llegar a 180 mg/kg, que es la dosis tóxica mínima.

#### *Residuos*

Su periodo de retiro es de cinco días.

## SULFONAMIDAS

El manejo de la coccidiosis con sulfonamidas es uno de los más recurrentes para controlar de esta enfermedad. Se han creado y descrito un gran número de sulfonamidas, aunque la mayoría ya no se emplea. La diferencia entre estos productos radica en su solubilidad, duración de acción y actividad contra los patógenos. De amplio espectro, en la actualidad las sulfonamidas presentan solubilidad adecuada, se administran una o dos veces al día, o bien en el alimento de las aves. Son eficaces

contra la fase de esquizonte de las coccidias, por lo que, quizá, se necesiten tratamientos prolongados para que el fármaco bloquee con eficacia el ciclo de vida (véase el ciclo en la **figura 9.4**). Los derivados de la diaminopirimidina (trimetoprim y ormetoprim) actúan de manera coordinada con las sulfonamidas impidiendo, por la inhibición de la dihidrofolato reductasa, que el ácido dihidrofólico dé el siguiente paso y se convierta en tetrahidrofólico. Este bloqueo secuencial de la síntesis del ácido fólico activo potencia en forma significativa su actividad (ver capítulo 2 de antibacterianos).

### *Farmacodinamia*

Las sulfonamidas son productos que guardan una analogía estructural con el ácido paraaminobenzoico (PABA); inhiben el paso de la dihidropterato sintetasa en la síntesis del ácido fólico, imprescindible a su vez en la síntesis de ARN y ADN. Lo anterior altera la síntesis proteica, parte de su metabolismo y, en consecuencia, el crecimiento del germen patógeno.

### *Farmacocinética*

Las sulfonamidas son ácidos débiles que se absorben bien en el tubo gastrointestinal (excepto la sulfaquinoxalina, sulfaguanidina, sulfaptalidina y sulfasuccidina) y se distribuyen de manera extensa por todo el organismo. De acuerdo con el perfil de concentración en plasma-tiempo, estos fármacos se clasifican como de acción corta, intermedia y larga. Se consideran de acción corta si después de una dosis terapéutica las concentraciones en sangre permanecen arriba de 50 g/ml por menos de 12 horas. Son intermedias si esos niveles plasmáticos se obtienen entre 12 y 24 horas, y de larga duración si se obtienen 24 horas después de dosificar. Un cuarto tipo de sulfonamidas, las entéricas, no se absorben o lo hacen en cantidades mínimas del tubo gastrointestinal después de la administración oral, pero actúan en forma local dentro del lumen.

Se lista enseguida el pKa para diversas sulfonamidas:

- Sulfadimetoxina: 6.15
- Sulfanilamida: 10.5
- Sulfaquinoxalina: 5.5
- Sulfatiazol: 7.1

La sulfadimetoxina y el sulfametoxazol presentan un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, lo que genera una depuración lenta y vida media prolongada. Primero se metabolizan en el hígado y después se eliminan por vía renal. El trimetoprim y el ormetoprim también se absorben bien del intestino, se distribuyen de manera amplia, se hidrolizan y se excretan por vía urinaria. Las sulfonamidas se distribuyen ampliamente en el organismo y muchos tejidos blandos, incluyendo el sistema nervioso central. La unión a proteínas incrementa la vida media de las sulfonamidas; sin embargo, sólo la sulfonamida no ionizada y la no unida a proteínas son farmacológicamente activas.

La acetilación, sobre todo en hígado y pulmones, es la vía principal mediante la cual las sulfonamidas se metabolizan en la mayoría de las especies. Existen también las vías metabólicas de conjugación glucurónica e hidroxilación aromática. Los metabolitos glucurónicos son muy solubles en agua y por lo general se excretan rápidamente sin la posibilidad de precipitarse en la orina.

También se han reportado la deacetilación, oxidación, deaminación, conjugación con sulfato y la unión de anillos heterocíclicos de las moléculas de sulfonamida. Al margen de la vía metabólica, todos los metabolitos llevan a cabo una actividad terapéutica reducida o son terapéuticamente inactivos. Las sulfonamidas se excretan por los riñones, pero también en heces y bilis. Los bajos pH urinarios favorecen la reabsorción tubular y, por ende, la consecución de vidas medias más prolongadas, mientras que la alcalinización de la orina incrementa la excreción urinaria al desacelerar el proceso de reabsorción en los túbulos.

### *Toxicidad*

Las reacciones tóxicas en aves —esto es, la cristalización en el aparato urinario que, como efecto secundario, provoca hematuria y obstrucción urinaria— son evitables. Una forma de impedir la cristaluria consiste en agregar carbonato al agua de bebida y utilizar sulfonamidas de reciente diseño: sulfacloropiridacina-Na, sulfametoxazol, sulfamonometoxina, entre otras. Sigue siendo prudente garantizar a las aves una ingesta de agua y una hidratación adecuadas durante los tratamientos con estos fármacos. La bibliografía médica sugiere que las sulfonamidas pueden resultar directamente nefrotóxicas; también se han descrito trastornos hematopoyéticos (trombocitopenia y leucopenia) como reacciones del tratamiento, pero se consideran eventos excepcionales.

La modificación del cascarón ocurre con dosis prolongadas de sulfonamidas antiguas que interfieren con la anhidrasa carbónica, necesaria para el depósito de sales de calcio en el cascarón. Algunas investigaciones señalan que al administrar sulfaquinoxalina en pollos, éstos pueden presentar el síndrome hemorrágico (anorexia, epistaxis, hemoptisis, letargo, membranas mucosas pálidas y posible muerte). La sulfaquinoxalina es un antagonista de la vitamina K, que inhibe a la quinona reductasa de esta vitamina y causa un efecto similar al de los anticoagulantes cumarínicos. Al suspender la medicación o al iniciar la terapia con vitamina K rápidamente se revierten los efectos.

### *Residuos en tejidos*

Con respecto a los residuos en los tejidos, la exigencia es de 100 mg/kg.

### *Resistencia*

Ocurre a través de mecanismos cromosómicos, mismos que son lentos y confieren resistencia a los parásitos al impedir que el fármaco penetre en la célula, provocando una sobreproducción de PABA. Si un organismo es resistente a una sulfonamida, lo será también a las demás.

## ❑ Sulfadimetoxina

Es una sulfamida de rápida absorción y acción prolongada. Tiene un amplio margen de seguridad y se recomienda que los animales tratados con este fármaco reciban cantidades adecuadas de agua para evitar la cristaluria, así como una nutrición correcta durante el combate a la coccidiosis. La concentración máxima sérica en pollos es de 106.3 mg/ml a las 12 horas, con una dosis de 100 mg/kg. Se une en 40% a las proteínas séricas. Una sola dosis de 100 mg/kg mantiene la concentración plasmática mayor o igual a 50 mg/ml por 36 horas. En pollos se debe dosificar a razón de 125 ppm. No debe utilizarse en pollos de más de 16 semanas o en pavos de más de 24 semanas, ni administrarse los cinco días previos al sacrificio del animal. Con base en los lineamientos del *Codex alimentarius* y de la Unión Europea, el MRL de este fármaco es de 100 mg/kg en todos los tejidos.

## ❑ Sulfametazina

La farmacocinética de la sulfametazina ha sido muy estudiada en bovinos y porcinos y la información sobre su uso clínico en otros animales domésticos es menor en comparación con esas especies. Dosis para pollos: 134 a 196 mg/kg al día durante dos días, seguida de 67 a 98 mg/kg por cuatro días administrada en la única fuente de agua de bebida. En pavos: 117 a 286 mg/kg al día durante dos días, seguida por 58.5 a 143 mg/kg por cuatro días, administrada en la única fuente de agua de bebida. El tiempo de retiro es de 10 días y el MRL es de 100 mg/kg en todos los tejidos.

## ❑ Sulfaquinoxalina

Durante muchos años, la sulfaquinoxalina sola o en combinación con una diaminopirimidina ha sido utilizada en pollos para el control de la coccidiosis. Un estudio que probó la efectividad terapéutica de la sulfaquinoxalina y la sulfaquinoxalina-pirimetamina contra varias especies de *Eimeria* sp demostró, además, que ambos compuestos son en alto rango efectivos contra *E. acervulina*, pero menos efectivos contra *E. tenella.* Además, la combinación resultó ser más efectiva contra *E. tenella* que la sulfaquinoxalina sola, aunque ninguno de los compuestos fue efectivo contra coccidias cecales. Dado que el amprolio es efectivo contra este tipo de coccidias, la combinación de éste con sulfaquinoxalina o con sulfaquinoxalina-pirimetamina aumenta el espectro de actividad.

### *Farmacocinética*

En gallinas —según un estudio—, la administración de 275 mg/kg *per os* produce niveles medios sanguíneos pico de 16.1 mg/dl de fármaco libre 12 horas después de la ingesta. Estos niveles descienden a 12.7 mg/dl a las 24 horas. Se considera entonces que la dosis terapéuticamente efectiva es de 8 a 10 mg/dl. Esa misma investigación refiere una muy elevada concentración de sulfaquinoxalina en hígado, riñones y ciego, mientras que la menor se encontró en el saco vitelino y cerebro. La sulfaquinoxalina no se absorbe bien del tubo gastrointestinal y es muy poco soluble en agua.

### *Toxicidad*

En pollos, la administración de la sulfaquinoxalina sola o en combinación con trimetoprim resulta segura y eficaz, según se desprende de investigaciones sobre el tema. Así, una dosis total de 30 mg/kg/día *per os* actuó de manera satisfactoria sobre cinco especies de coccidias. Se ha demostrado un amplio margen de seguridad para la combinación 1:3 de sulfaquinoxalina y trimetoprim en pollos, aunque se observa disminución en el apetito y consumo de agua, así como en la producción y peso del huevo, cuando se administra este fármaco en el alimento o bebida a dosis más altas de las recomendadas.

La toxicosis derivada de la sulfaquinoxalina existe, pero no se reporta con frecuencia. Al administrar en pollos Leghorn una concentración de 0.05% de sulfaquinoxalina en el alimento, sobrevino una mortalidad del 47%. Las lesiones incluían un aumento ligero en el tamaño del hígado, además de palidez e inflamación en este órgano; hemorragias en el epicardio, riñones, oviducto, intestino delgado y ciego; médula ósea pálida y dermatitis gangrenosa.

Aunque se desconoce el mecanismo exacto se sabe que la sulfaquinoxalina posee la habilidad de producir una marcada hipotrombinemia aun en animales que reciben cantidades adecuadas de vitamina K en su dieta. Se piensa que este efecto adverso no tiene relación con la sulfonamida individual o la porción quinoxalina de la molécula, sino que esta reacción ocurre al combinar ambas entidades.

### *Indicaciones y dosis*

Se recomienda administrar de 150 a 250 ppm en el alimento que, de preferencia, debe prepararse a diario.

### *Tiempo de retiro*

El tiempo de retiro es de 10 a 14 días. El MRL es de 100 mg/kg en todos los tejidos.

## ❑ Sulfadimidina

Es común que esta sulfonamida se asocie con efectos colaterales como agranulocitosis, anemia hemolítica, avitaminosis K y cristaluria cuando se le administra por periodos prolongados. De acuerdo con la información disponible sobre la toxicología de las sulfonamidas, para la sulfadimidina se recomiendan un NOEL de 2 mg/kg/día y una ADI de 0.02 mg/kg/día. El tiempo de retiro es de 10 a 15 días para carne y el MRL es de 100 mg/kg en todos los tejidos.

## ❑ Sulfonamidas potenciadas

La combinación de las sulfonamidas con otros fármacos antimicrobianos se ha utilizado para combatir los protozoarios en aves; tiene la ventaja de controlar las infecciones con dosis más bajas.

*Farmacodinamia*

Como ya se mencionó, la síntesis de ácido dihidrofólico a partir del PABA se bloquea mediante una inhibición competitiva del PABA utilizando una sulfonamida. El trimetoprim y otros diaminopirimídicos análogos bloquean la síntesis de ácido tetrahidrofólico a partir del ácido dihidrofólico, por la inhibición competitiva de la dihidrofolato reductasa.

*Farmacocinética*

El trimetoprim es una base orgánica liposoluble que se distribuye a la mayoría de los tejidos y tiende a concentrarse en aquellos que tienen una mayor acidez que el plasma. El metabolismo se da en el hígado, por reacciones de oxidación y conjugación. El compuesto y los metabolitos se excretan en la orina. El ormetoprim se ha estudiado en menor grado en animales domésticos. Parece tener propiedades farmacocinéticas similares a las del trimetoprim, en el sentido en que el fármaco se elimina más rápido del plasma que la sulfonamida con la que está combinado.

*Indicaciones y dosis*

En general, las preparaciones contienen cinco partes de sulfonamida y una de trimetoprim, baquiloprim u ormetoprim. Las sulfonamidas que más se utilizan en conjunto con el trimetoprim son la sulfadiazina y la sulfadoxina.

## ❑ Sulfadiazina con trimetoprim

Es la mezcla potenciada que lleva más años de uso en medicina veterinaria. Durante mucho tiempo fue la única aprobada en animales; el fabricante recomienda que aquellos que presenten alguna lesión importante en el parénquima hepático, discrasias sanguíneas o sensibilidad previa a las sulfonamidas no se traten con este fármaco. En aves, el sentido de esta recomendación es poco claro. Se sugiere añadir al agua de bebida 15 mg/kg o 300 g/t al alimento. El tiempo de retiro va de cinco a 14 días en pollos, pero no debe usarse en gallinas ponedoras. En pavos, el tiempo de retiro es de tres días. El MRL es de 100 mg/kg en todos los tejidos.

## ❑ Sulfaquinoxalina con trimetoprim

Se agrega al agua de bebida o al alimento a razón de 30 mg/kg. El tiempo de retiro es de siete días en pollos, pero no debe utilizarse en aves productoras de huevo. En pavos, el tiempo de retiro es de nueve días.

## ❑ Sulfadimetoxina con ormetoprim

Esta mezcla potencia la acción de ambos fármacos bloqueando los dos pasos secuenciales en la síntesis de ácido fólico. El ormetoprim tiene muy poca toxicidad para los mamíferos. Las aves se pueden tratar con esta combinación como premezcla para el alimento y siempre debe incorporarse a éste, ya que el ormetoprim no es soluble en agua; se recomienda una dosis de 34.05 g/t de ormetoprim y 56.65 g/t de sulfadimetoxina. No administrarse durante los cinco días previos al sacrificio del animal, ni en aves productoras de huevo. El MRL es de 100 mg/kg en todos los tejidos.

### *Precauciones sobre anticoccidianos*

Pueden presentarse interacciones tóxicas al combinar diferentes fármacos de uso común en la industria avícola. La monensina, junto con el cloranfenicol, eritromicina, sulfaquinoxalina, sulfamidina, sulfadimetoxina, oleandomicina, antioxidante (GD), antioxidante (XAX-M), sulfaclorpiracina y tiamulina, así como la combinación de salinomicina con cloranfenicol, eritromicina, sulfadimetoxina, sulfadimidina, antioxidante (TD) y tiamulina pueden producir temblores musculares, inapetencia, ataxia, dificultad para respirar, cianosis y depresión. Estas interacciones son potencialmente mortales, en particular la de tiamulina con los ionóforos.

### *Incompatibilidad entre fármacos anticoccidianos*

La dosis recomendada de un aditivo específico puede llegar a ser tóxica si se suministra en forma simultánea con algún quimioterapéutico o aditivo que sea incompatible. Los **cuadros 9.20** y **9.21** muestran las incompatibilidades de anticoccidianos con otros principios activos.

## ❑ Tiamulina

La administración simultánea de monensina con tiamulina puede derivar en un aumento de la toxicidad. En 1979, Meingassner y otros autores encontraron que la tiamulina incrementaba de modo significativo la actividad anticoccidial de los ionóforos; sin embargo, la eliminación de monensina del organismo se redujo en 60%. Se sabe —según reportes de los investigadores— que la tiamulina bloquea el metabolismo de algunos ionóforos. Todos los ionóforos son incompatibles con la tiamulina excepto el lasalocid (Braunius, 1985) y la maduramicina. En 1994, JJ Badiola y otros autores concluyeron que el uso de tiamulina, en una dosis terapéutica de 270 ppm durante tres días consecutivos es compatible con la presencia simultánea de maduramicina en alimento para pollos. Los efectos adversos de la administración simultánea de tiamulina con monensina, narasina y salinomicina, se observan al segundo día de tratamiento junto con tiamulina (Frigg *et al*., 1983). El **cuadro 9.22** muestra un resumen de incompatibilidad de la tiamulina con fármacos anticoccidianos ionóforos.

**Cuadro 9.20 Incompatibilidades entre anticoccidianos y otros fármacos**

| Ingrediente activo | Efecto |
|---|---|
| Amprolio | Sin efectos registrados. |
| Lasalocid sódico | No compatible con sulfadimetoxina o con cloranfenicol en pollo. |
| | Lasalocid + cloranfenicol (pero no se ha demostrado para florfenicol ni tianfenicol) en alimentos de pollos a la dosis recomendada por más de 12 días producen paso tambaleante, los pollos caminan sobre sus dedos, debilidad progresiva de patas; esto sugiere toxicidad neuromuscular. |
| | Compatible con eritromicina, furazolidona, kitasamicina, sulfaquinoxalina, sulfamezatina, tiamulina. |
| Semduramicina | Sin efectos registrados. |
| Diclazuril | Sin efectos registrados. |
| Clopidol | + 400 ppm de furazolidona: sin efectos registrados. |
| Robeinidina | Sin efectos registrados. |
| Maduramicina | Sin efectos registrados. A 5 ppm en alimento es compatible con tiamulina admistrada a 125 o 250 ppm vía agua por 3 a 5 días. También compatible con clortetraciclina, eritromicina, flumequina, sulfaquinoxalina, trimetoprim + sufadiazina, tilosina. |
| Decoquinato | Sin efectos registrados. |
| DOT | DOT y furazolidona no deben ser utilizados juntos. |
| Monensina sódica | Se reporta incompatibilidad en aves con cloranfenicol, eritromicina, oleandomicina, sulfaclorpirazina, sulfadimetoxina, sulfametacina, sulfaquinoxalina, tiamulina, troleandomicina. |
| Metilbenzocoato | Sin efectos registrados. |
| Narasina | Incompatible en aves con cloranfenicol, eritromicina, sulfaclorpirazina, sulfadimetoxina, sulfaquinoxalina, tiamulina. Compatible con flumequina, kitasamicina y tilosina. |
| Nicarbazina | Sin efectos registrados. |
| Salinomicina de sodio | Incompatible con cloranfenicol, eritromicina, sulfaclorpirazina, sulfadimetoxina, sulfaquinoxalina, tiamulina. |
| Halofuginona | Sin efectos registrados. |

Adaptado de Fowler, 1995.

El **lasalocid** ha probado ser incompatible con la sulfadimetoxina. La monensina mostró una interacción adversa con sulfaquinoxalina, sulfametazina, sulfadimetoxina y eritromicina. Ni el lasalocid ni la monensina presentaron incompatibilidad con furaltadona o furazolidona.

En 1983, Dorn, junto con otros autores, demostró la incompatibilidad de la **monensina** y el cloranfenicol en pavos pequeños, además de observar incoordinación y 10% de mortalidad cuando se suministraron 500 mg de cloranfenicol por litro de agua a pavos que recibían 100 ppm de monensina en el alimento.

En el **cuadro 9.23** se presentan las dosificaciones de algunos fármacos anticoccidianos para diversas aves domésticas, y en el **cuadro 9.24** los tiempos de retiro; en el cuadro 9.25 se dan las dosis de los principales anticoccidianos utilizados en la industria avícola.

**Cuadro 9.21 Incompatibilidad de los ionóforos con diferentes antimicrobianos**

| | Ionóforo | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Monensina** | **Narasina** | **Maduramicina** | **Salinomicina** | **Lasalocid** |
| Tiamulina | I | I | I/C | I | C |
| Eritromicina | I | I | C | I | C |
| Tilosina | C | C | C | C | - |
| Kitasamicina | C | C | C | C | C |
| Flumequina | C | C | C | C | - |
| Sulfaclorpirazina | I | I | C | I | - |
| Sulfaquinoxalina | I/C | I | C | I | C |
| Cloranfenicol | I/C | I/C | - | I | I |
| Oleandomicina | I | - | - | - | - |
| Furaltadona | C | - | - | - | C |
| Furazolidona | C | - | - | - | C |
| Sulfadimetoxina | I | I | - | - | I |
| Sulfametazina | I | - | - | - | C |

Las concentraciones de los productos fueron generalmente en sus rangos terapéuticos. I = incompatible, c = Compatible, – = no reportado, I/C = se han reportado.

## ❑ Conclusiones

En la actualidad, la mayoría de las enfermedades parasitarias que afectan al humano y a los animales pueden ser tratadas, al menos en parte, con fármacos; en algunas de ellas también pueden usarse los agentes quimioprofilácticos. Sin embargo, dado que aún no se cuenta con vacunas para prevenir la mayoría de las enfermedades parasitarias, los fármacos y las medidas que reducen la transmisión de éstas —como el control de vectores y limpieza ambiental— son al día de hoy los elementos básicos para controlarlas. Por otro lado, si en algún momento las vacunas antiparasitarias llegaran a comercializarse a gran escala, no podrían reemplazar a los fármacos. En cambio, podrían ser utilizadas en combinación con los medicamentos para incrementar el control de las enfermedades causadas por parásitos.

Es importante señalar que el objetivo primordial del diseño y descubrimiento de fármacos consiste en la identificación de nuevos compuestos químicos con el potencial necesario para producir

**Cuadro 9.22 Incompatiblilidad de tiamulina con anticoccidianos ionóforos**

| **Tiamulina** |
|---|
| Incompatibilidad con ionóforos |
| Tiamulina es incompatible a niveles de prevención y tratamiento con salinomicina, monensina y narasina. |
| Los signos de interacción son: depresión de crecimiento, depresión en consumo de agua, parálisis y puede ocurrir muerte. |
| La tiamulina además de otras sustancias como cloranfenicol, eritromicina y algunas drogas a base de sulfas interfieren con su metabolismo y puede causar varios grados de interacción |
| Anticoccidianos compatibles: amprolio, clopidol, decoquinato, halofuginona, lasalocid, maduramicina, nicarbazina, robenidina y semduramicina |

**Cuadro 9.23 Usos de productos anticoccidianos en diversas aves domésticas**

| | Maduramicina | Lasalocid | Monensina | Narasina | Salinomicina | Semduramicina | Nicarbazina |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Dosis recomendada (ppm)** | **5** | **90-120** | **100-120** | **70** | **60** | **25** | **125** |
| Gallinas y ponedoras | S | S | S | S | IN | S | T |
| Pavos jóvenes | S | S | S | IN | IN | S | ? |
| Pavos adultos | S | S | IN | T | T | S | ? |
| Gallinas de Guinea | S | S | IN | ? | IN | ? | ? |
| Codorrnices | S | S | IN | S | S | ? | ? |
| Pato | S | S | S | S | S | ? | ? |
| Faisanes | S | S | S | | S | ? | ? |
| Caballos | S | S | T | T | T | S | ? |
| Perros | ? | ? | T | ? | T | ? | ? |
| Gatos | ? | ? | T | ? | ? | ? | ? |

S = Seguro en esa especie a la dosis que aparece. ? = Información no disponible. IN = Interacciones negativas como depresión de crecimiento, baja de postura o mortalidad. T = Tóxico.

una respuesta terapéuticamente útil en un animal infectado, pero con un nivel aceptable de reacciones adversas.

Dado que en la actualidad se cuenta con una gran variedad de fármacos antiparasitarios, este objetivo no puede concretarse de manera óptima, a menos que los nuevos compuestos presenten una o más de las siguientes ventajas sobre los fármacos ya existentes:

i) Mejor eficacia
ii) Menor toxicidad
iii) Actividad a través de una ruta preferencial
iv) Actividad contra cepas resistentes
v) Menor periodo de eliminación para animales de abasto

En lo básico, el proceso de diseño de fármacos es el mismo en todas las áreas de terapéutica antiinfecciosa, incluyendo a los parásitos. Comienza con una idea que puede ser de naturaleza química o biológica. Las ideas químicas se centran alrededor de compuestos que se desarrollan con o sin el conocimiento sobre el blanco celular en el que ejercerán su efecto.

El descubrimiento de la mayoría de los fármacos antiparasitarios en uso se consiguió de este modo. En contraste, las ideas biológicas tienden a enfocarse a un blanco celular hacia el que se dirigirá el compuesto químico.

En conclusión, la relativa seguridad y facilidad de administración de la mayoría de los fármacos antiparasitarios modernos hacen que éstos sean adecuados para el uso habitual. No debe extrañar entonces que la administración de estos medicamentos ya no dependa de un profesional. No obstante, los médicos veterinarios deben concentrar sus esfuerzos para evitar que el control de los parásitos

**Cuadro 9.24 Fármacos anticoccidianos**

| Sustancia/grupo químico | Especie | Edad máxima | Concentración (mg/kg) | Periodo de retiro (días) |
|---|---|---|---|---|
| Amprolio/análogos de tiamina | Aves | | 62.5-125 | 0-5 para carne, 10 para huevo |
| Amprolio + etopabato/pirimidina | Pollo, pavo, gallina de Guinea | | 66.5-133 | 3-5 |
| Arprinosid-bencilpurina | Pollo<br>Pollos en comienzo de postura | 16 semanas | 60-60 | 5 |
| Decoquinato/quinolona | Pollos | | 20-40 | 5 |
| Clopidol | Pollos | 16 semanas | 125 | 5-7 |
| Diclazuril/acetatonitrilo de benceno | Pollos<br>Pavos<br>Postura | <br>12 semanas<br>16 semanas | 1<br>1<br>1 | 5<br>5<br>5 |
| Dinitolmida (DOT)/dinitritoluamida | Pollo | | 62.5-125 | 0-3 |
| Halofunginona/quinosolinona | Postura<br>Pollo<br>Pavos<br>Pollo (>1 año) | 16 semanas<br>12 semanas<br>12 semanas<br>16 semanas | 2-3<br>2-3<br>2-3<br>3-3 | -<br>5<br>7<br>- |
| Lasalocid/ionóforo poliéter | Pollos<br>Pollos en comienzo de postura<br>Pavos | <br>16 semanas<br><br>12 semanas | <br>75-125<br>75-125<br>90-125 | <br>0-5<br>-<br>0-5 |
| Maduramicina/ionóforo poliéter | Pollos<br>Pavos | <br>16 semanas | 5<br>5-5 | 5 |
| Metilclorpindol/piridona | Pollos<br>Gallina de Guinea | | 125-125<br>125-125 | 5<br>5 |
| Meticlorpindol + metilbenzoato/ piridona + quinolona | Pollos<br>Pollos en comienzo de postura<br>Pavos | <br>16 semanas<br>12 semanas | 110-110<br>110-110<br>110-110 | 5<br>5<br>5 |
| Monensina | Pollo<br>Pollos en comienzo de postura<br>Pavos | <br>16 semanas<br>16 semanas | 100-125<br>100-125<br>90-100 | 0-3<br>-<br>3 |
| Narasina | Pollo | | 60-70 | 0-5 |
| Narasina + nicarbazina/ ionóforo poliéter + carbanilida | Pollo | | 80-100 | 5 |
| Nicarbazina/carbanilida | Pollo | 4 semanas | 100-125 | 4-9 |
| Robenidina | Pollo<br>Pavos | | 30-36<br>30-36 | 5<br>5 |
| Salinomicina | Pollo<br>Pollos en comienzo de postura | <br>12 semanas | 50-70<br>30-50 | 5<br>- |
| Semduramicina/ionóforo poliéter | Pollo | | 25 | 5 |
| Dimetridazol | Pavos<br>Gallina de Guinea | Durante la postura<br>Durante la postura | 100-200<br>125-50 | 6<br>6 |
| Ipronidazol | Pavos | Durante la postura | 50-85 | 6 |
| Nifursol | Pavos | | 50-75 | 5 |

se lleve a cabo de manera empírica y, en cambio, sea reforzado con conocimientos de la biología parasitaria, epidemiología y conceptos que deriven en tratamientos efectivos que tiendan a cerrar los ciclos parasitarios con plena conciencia de los factores que influyen sobre ellos, y causando el mínimo riesgo a los animales, sus productos y subproductos para el consumo humano.

## ❑ Soluciones rápidas para parásitos (internos) en aves de traspatio

Los siguientes tratamientos han mostrado ser eficaces para eliminar parásitos internos en aves caseras. El fenbendazol es muy eficaz si se utiliza de manera apropiada; elimina la mayoría de los parásitos internos que afectan a las aves; entre otros: *Capillaria* sp, *Heterakis* sp, *Ascaridia* sp y *Syngamus* sp. La toxicidad con dosis excesivas de fenbendazol es muy remota, pues no se presentan efectos adversos hasta con 100 veces la dosis recomendada. El uso de este producto durante muda, puede causar deformidad en las plumas nacientes. No debe usarse en aves productoras de huevo o de carne destinados al consumo humano.

**Cuadro 9.25 Fármacos anticoccidianos utilizados en la industria avícola**

| Grupo químico (dosis aproximada)[a]<br>Información relevante | Características y comentarios misceláneos |
|---|---|
| **Sulfonamidas**<br>Sulfaguanidina<br>Sulfametazina<br>Sulfaquinoxalina<br>Sulfacloropirazina<br>Sulfadimetoxina<br>Sulfadimidina<br>Sulfamerazina y otros<br><br>Dosis: 120-125 ppm | En pollos, las sulfonamidas tienen un espectro de actividad amplio contra *Eimeria sp*., en la parte anterior y baja del intestino; pero solamente tienen un efecto moderado sobre *E. tenella* en ciegos. La resistencia al fármaco puede limitar su uso profiláctico. La solubilidad acuosa les confiere a las sulfonamidas gran utilidad para el tratamiento de la coccidiosis. El periodo de retiro puede exceder los 14 días en animales destinados al abasto. Los fármacos son activos contra la primera y segunda generaciones de esquizontes y probablemente contra estadios sexuales. Su acción parece ser coccidicida a dosis mayores y coccidiostática a dosis menores. Los signos de toxicidad por sobredosis se manifiestan como un síndrome hemorrágico, daño real y disminución del crecimiento, entre otros. Las sulfonamidas bloquean a la dihidropteroato sintetasa y por ende la síntesis de tetrahidrofolato (cofactor requerido para las reacciones de mutilación celular). Su acción puede ser nulificada por ácido p-aminobenzoico (PABA) en exceso. Las sulfonamidas de larga duración como la sulfadoxina y sulfametoxina son altamente activas contra bacterias y malaria cuando se usan en combinación con pirimetaminas y otras diaminopirimidinas. Los niveles de inclusión dependen del modo de administración, es decir, en alimento o agua y de las propiedades farmacocinéticas. |
| **Diaminopirimidinas**<br>Diaveridina Ormetoprim<br>Pirimetamina Trimetoprim<br>La dosis varía dependiendo de la combinación utilizada | Se utilizan comúnmente en combinación con sulfonamidas de larga duración. Como antifolato producen un efecto sinérgico de la acción anticoccidiana de las sulfonamidas al bloquear la misma vía biosintética. Se usan para el tratamiento de varios tipos de coccidiosis (eimeriosis, toxoplasmosis, sarcocistosis, neosporosis), malaria e infecciones bacterianas. Interfieren con la síntesis de tetrahidrofolato al inhibir la reacción de dihidrofolato reductasa. |
| **2,4 Metil éster Aminobenzoico sustituido**<br>Etopabato<br><br>Dosis: ver amprolio | Tiene buena actividad contra *E. acervulina* pero es menos activa contra *E. maxima* y *E. brunnetti*, no tiene actividad contra *E. tenella*. Se usa solamente en combinación con otros anticcoccidianos, como el amprolio. Es un análogo del PABA. Interfiere, al igual que las sulfonamidas, con la reacción de la dihidropteroato sintetasa en la cual ocurre la conjugación de una porción molecular de pteridina y PABA, por lo que el exceso de PABA neutraliza la acción del fármaco. |

*continúa*

**Cuadro 9.25 Fármacos anticoccidianos utilizados en la industria avícola** (*continuación*)

| Grupo químico (dosis aproximada)[a]<br>Información relevante | Características y comentarios misceláneos |
|---|---|
| **Piridinoles**<br>Meticlorpindol<br>Clopidol<br><br>Dosis: 125 ppm | Está autorizado para su uso en pollos de engorda y perdices: en algunos países es de uso restringido en gallinas de Guinea y faisanes con dosis de 125-200 ppm. Detiene el desarrollo de los esporozoítos y trofozoítos, es decir, es coccidiostático y su retiro conlleva a un restablecimiento de la infección. Es efectivo contra todas las *Eimeria* spp. de los pollos, pero se han documentado problemas con *E. acervulina*. Es muy seguro para su uso en pollos y mamíferos. Los problemas de resistencia limitan su uso en programas de rotación; por ejemplo, las últimas 1-3 semanas en crecimiento de pollos de engorda. Potencializa la acción de las 4-hidroxiquinolonas debido a que la estructura química del fármaco está relacionada con esta serie de compuestos. |
| **4-hidroxiquinolinas**<br><br><br><br><br><br>Bucoquinato y decoquinato: 20-82 ppm<br>Metilbenzocuato + metilclorpindol: 110 ppm | El buquinolato "murió comercialmente" a los 6 meses por la aparición repentina y dramática de resistencia contra el fármaco. Las hidroxiquinolonas son coccidiostáticas contra los esporozoítos y trofozoítos de todas las *Eimeria* sp., de pollos. Como compuestos sencillos tienen un éxito limitado como resultado de la resistencia seria e inmediata en el campo. Se ha demostrado que las cepas de *Eimeria* sp. resistentes al metilbenzocuato no se pueden controlar con el fármaco a ningun nivel. El decoquinato está autorizado para su uso en pollos de engorda y de reemplazo. El metilbenzocuato más metilclorpindol presenta una actividad sinérgica; la combinación está autorizada para usarse en programas de rotación en pollos de engorda, reemplazo y pavos. Su blanco es el metabolismo energético. El compuesto bloquea el transporte de electrones en la cadena de citocromos de las mitocondrias de las coccidias y por consiguiente inhibe la oxidación NADH y la síntesis de ATP. |
| **Nitrobenzamidas**<br>Dinitolmida: 62.5-125 ppm<br><br><br><br><br><br>Nitromida: 250 ppm<br><br><br>Aklomida: 250 ppm | Autorizadas para su uso en pollos de engorda. Este fármaco impide el desarrollo de esquizontes de primera y segunda generaciones, pero no interfiere con el desarrollo de inmunidad. Protege por completo contra *E. tenella* y *E. necatrix*, pero tiene actividad limitada conta *E. acervulina*. Para extender su actividad o promoción del crecimiento se ha combinado con sulfanitrán o roxarsona. Puede ser usado en pollas de reemplazo de hasta 16 semanas de edad y reproductoras. Se desconoce su mecanismo de acción.<br><br>La nitromida fue la primera nitrobenzamida a la venta. Para aumentar su espectro de actividad se combinó con sulfanitrán y roxarsona. Tiene las mismas propiedades biológicas de la dinitolmida.<br><br>La comercialización de la aklomida se eliminó, ya que no ofrecía ventajas sobre la nitromida o la dinitolmida. |
| **Arsenicales orgánicos**<br>Roxarsona: 50 ppm<br>Arsenobenceno: 20 ppm | La aplicación primaria de los arsenicales fue la promoción del crecimiento. La roxarsona tiene actividad contra *E. tenella* y *E. brunetti* utilizada sola o en combinación con nitrobenzamidas. Los arsenicales han sido eliminados casi por completo del mercado por problemas ecológicos. |
| **Derivados de la carbanilida**<br>Nicarbazina: 100–125 ppm | Fue el primer fármaco de "amplio espectro" contra *Eimeria* sp., en pollos y demostró ser más efectiva que otros fármacos. Tiene efecto sinérgico con los antibióticos poliéteres como la narasina. Su acción se dirige contra el desarrollo de esquizontes de segunda generación. Se autoriza para usarse en pollos de engorda solamente y tiene una aplicación amplia en el mercado avícola, especialmente en programas rotatorios (alimento iniciador solamente), en el invierno o el mes más frío. Por esa razón la resistencia de las coccidias a la nicarbazina no se ha extendido. Puede provocar sensibilidad aumentada al estrés calórico durante el verano, con disminución en el crecimiento y mortalidad en pollos de engorda. Se puede usar en pollitas de reemplazo con dosis de 125 ppm hasta 6 semanas de edad. El fármaco no debe ser administrado a gallinas ponedoras debido a los efectos secundarios tóxicos que son reducción en eclosión e interrupción de la postura. La mortalidad puede ser causada por procesos de degeneración celular en el hígado y riñones. Su modo de acción y mecanismos de toxicidad selectiva son desconocidas en las coccidias. |

| **Grupo químico (dosis aproximada)[a]**<br>**Información relevante** | **Características y comentarios misceláneos** |
|---|---|
| **Nitrofuranos**<br>Nitrofurazona<br>Furazolidona<br>Furaltadona | Poseen actividad antimicrobiana y coccidiostática limitada. La nitrofurazona afecta a los esquizontes de segunda generación de *E. tenella* y *E. necatrix*. La furazolidona se ha utilizado para el tratamiento de infecciones establecidas y para el control preventivo de la coccidiosis. Produce signos neurológicos a concentraciones mayores (400 ppm) cuando se administra en el alimento en combinación con dinitolmida (1-5 ppm) o amprolio (125 ppm). Se ha administrado en sistemas de rotación solamente a pollos y pavos para el control y tratamiento de infecciones digestivas (enteritis bacterianas, disentería, giardiasis). La furaltadona se ha aplicado exitosamente para el tratamiento de *Salmonella sp*., y *micoplasma* en pollos. Las propiedades químicas y de toxicidad de los nitrofuranos han restringido su diseminación, ya que se sospecha que son carcinógenos y en muchos países hay restricciones en el uso de estos compuestos. |
| **Análogos de la tiamina**<br>Amprolio: 62-125 ppm<br>Amprolio + etopabato: 66.5-133 ppm | El amprolio y el amprolio más etopabato (aditivos alimenticios) están autorizados para utilizarse en pollos, gallinas de Guinea y pavos para la prevención de la coccidiosis. Son activos contra *E. tenella* y *E. necatrix* y un menor grado contra *E. maxima* de los pollos y contra *Eimeria* sp., en pavos. La actividad se dirige contra los esquizontes de primera y segunda generaciones. Son coccidiostáticos a dosis bajas y coccidicidas a dosis mayores. La mezcla puede ser utilizada para pavos debido a su buena tolerancia y a que permite el desarrollo de inmunidad necesaria una vez que se retira el producto, lo cual debe hacerse a las 10-16/8-10 semanas de edad en pollos de reemplazo de ponedoras/engorda. La resistencia al amprolio es un problema en granjas con pollas de reemplazo y limita su uso. El etopabato (una arilamida que contiene un anillo fenil) es un fármaco muy seguro y compite con el parásito por la absorción del PABA. El amprolio y sus combinaciones se han aplicado para el control y tratamiento de la coccidiosis en varios animales tales como el faisán, aunque no es activo contra todas las *Eimeria* sp. En patitos jóvenes se ha documentado la aparición de tolerancia a la mezcla de amprolio y etopabato, por lo que mejor se evita su uso. |
| Amprolio + etopabato + sulfaquinoxalina: 100 + 5 + 60 ppm<br><br>Amprolio + etopabato + sulfaquinoxalina + primetamina: 100 + 5 + 60 + 5 ppm | El amprolio más etopabato se ha combinado con sulfaquinoxalina y pirimetamina para extender su espectro y mejorar su eficacia contra *Eimeria* sp., resistentes al amprolio. Estas combinaciones se han eliminado en algunos paises debido a los residuos que generan. El amprolio probablemente actúa al inhibir la asimilación de tiamina por parte de los parásitos. La tiamina es un cofactor de varias enzimas decarboxilasas que juegan un papel importante en la síntesis de cofactores. El amprolio no puede ser pirofosforilado debido a que carece de un grupo hidroxietil. |
| Beclotiamina: 125 ppm | Con respecto a la beclotiamina y dimetalio, no se han usado extensivamente debido a que no ofrecen ventaja alguna sobre el amprolio. Su mecanismo anticoccidiano y de acción es similar al amprolio, así como sus problemas de resistencia. |
| **Quinazolinonas**<br>Halofuginona: 2-3 ppm<br><br>Se deriva originalmente de un extracto de la planta (*Dichroa febrifuga Lour*); la febrifungina tiene un efecto antimalaria y anticoccidiano, pero un margen de seguridad estrecho, las variaciones sintéticas condujeron a la halofuginona.<br><br>No es palatable a las dosis recomendadas para los patos, gansos, codornices, perdices y gallina de Guinea; esto puede provocar una reducción en la ingestión y/o reacciones tóxicas y mortalidad | Es un aditivo alimenticio para la prevención de coccidiosis en pollos de engorda, pollitas de reemplazo de hasta 16 semanas de edad y pavitos de hasta 12 semanas de edad. Se usa generalmente en programas de rotación con alguno de los ionóforos. Tiene un amplio espectro de actividad contra todas las coccidias patógenas de pollos y pavos. Afecta a los estadios asexuales, particularmente durante la maduración de la esquizogonia de primera generación. Es coccidicida y coccidiostático, pero en el caso de *E. acervulina* no es tan fuerte como con otras especies. Puede presentarse resistencia al fármaco si se usa durante periodos largos en programas continuos de medicación. Se tolera bien a 3 ppm en las aves. Sin embargo, en los anseriformes (patos, gansos, cisnes), gallinas de Guinea, perdices y otro tipo de aves de caza la dosis de 3 ppm puede causar efectos secundarios serios y mortalidad después de medicación continua. El modo de acción parece ser desconocido. En los fibroblastos de la piel de los pollos interfiere con la síntesis de colágeno, por lo que disminuye la fuerza de la piel y por consiguiente aumentan la incidencia de desgarres cutáneos durante el procesamiento. Los programas de rotación en los que se incluye la halofuginona en el alimento de crecimiento mantienen la integridad de la piel en pollos de engorda. |

*continúa*

**Cuadro 9.25 Fármacos anticoccidianos utilizados en la industria avícola** (*continuación*)

| Grupo químico (dosis aproximada)[a]<br>Información relevante | Características y comentarios misceláneos |
|---|---|
| **Derivados de la guanidina**<br><br>Robenidina: 30-36 ppm en aves | Aditivo alimenticio autorizado para la prevención de coccidiosis en pollos de engorda y pavos. Tiene un amplio espectro de actividad. Es más efectivo contra los estadios tardíos de los esquizontes de primera y segunda generaciones y posiblemente exhibe alguna actividad contra las gametogonias (estadios sexuales). Su acción es primero coccidiostática y después coccidicida. Se ha documentado un rápido e inesperado desarrollo de resistencia contra el fármaco en EUA y Canadá después de un año de su introducción. Parece interferir con el metabolismo energético al inhibir la fosforilación en la cadena respiratoria y la actividad de la ATPasa en las mitocondrias hepáticas de la rata. Otros derivados de la guanidina que carecen de actividad anticoccidiana también comparten esta actividad inhibitoria sobre el proceso de fosforilación oxidativa. |
| **Análogos de la purina**<br><br>Arprinocid: 60 ppm | Aditivo alimenticio autorizado para la prevención de coccidiosis en pollos de engorda y pollitas de reemplazo de hasta 18 semanas de edad. Tiene actividad de amplio espectro, aunque no afecta a *E. tenella* como a las otras especies. Inhibe las esporulaciones de ooquistes y puede ser coccidiostático ya que después de un corto periodo de medicación impide el desarrollo de esporozoítos y trofozoítos o coccidicida porque produce daño parcial al desarrollo de esquizontes de primera y segunda generaciones después de un periodo de medicación largo. El fármaco en animales en donde se autoriza su uso varía de acuerdo con el país. |
| **Salinomicina**<br>50-70 ppm en pollos de engorda | La salinomicina tiene un amplio espectro y una mejor actividad contra *E. tenella* y *E. acervulina* que otros ionóforos. Se han detectado cepas tolerantes en el campo, así como reacciones tóxicas en pavos tales como retraso en el crecimiento, excitación seguida de parálisis con la cabeza y extremidades extendidas y finalmente mortalidad si el fármaco se administra durante periodos prolongados a la dosis recomendada o menor. Los pavos en crecimiento toleran mejor el fármaco que los adultos. Los derivados más lipofílicos de la salinomicina se obtuvieron por acilación de la molécula hidroxil a C-20. El 3-metil-propanoil éster fue alrededor de seis veces más activo que el compuesto original. Muchos derivados han sido tóxicos y tienen afinidad por los cationes monovalentes. El efecto anticcocidiano de los derivados de la salinomicina y su desarrollo en el campo no es tan bueno como el de la salinomicina original. |
| **Narasina**<br>60-70 ppm en pollos de engorda<br>Narasina + nicarbazina: 80-100 ppm en pollos de engorda | Para mejorar su actividad, la narasina se ha combinado con nicarbazina. La sinergia de ambos fármacos aumentó el control de la coccidiosis. La combinación debe ser usada en la fase de inicio de programas de rotación, seguido de un ionóforo diferente en la fase de crecimiento- finalización. El alimento de pollos que contienen 70 ppm o menores concentraciones de narasina puede causar mortalidad si se le administra a pavos adultos y en crecimiento (menor grado de mortalidad). Los equinos son muy sensibles a la narasina. |
| **Maduramicina**<br>5 ppm en pollos de engorda<br>Maduramicina + nicarbazina: 3.75 + 40 ppm en pollos de engorda | La maduramicina se obtiene por la fermentación de *Actinomadura yumaensis* y tiene una molécula de azúcar como cadena lateral (poliéter monoglicósido). Tiene afinidad tanto por cationes mono como divalente y exhibe actividad anticoccidiana a concentraciones extremadamente bajas. Sin embargo, después de su introducción al mercado se detectó una resistencia cruzada entre la maduramicina y otros antibióticos poliéteres en cepas de campo aisladas en Holanda y áreas occidentales de Alemania. Varias aves (pavos, gallinas de Guinea, faisanes, gansos, patos) y mamíferos (bovinos, ovinos, caballos, cerdos, conejos) toleran 5 ppm en el alimento sin mostrar efectos adversos. La maduramicina se ha combinado con nicarbazina para sacar ventaja de los efectos sinérgicos, y esto ha tenido una influencia favorable sobre el desarrollo de los pollos. |

| Grupo químico (dosis aproximada)[a]<br>Información relevante | Características y comentarios misceláneos |
|---|---|
| **Semduramicina**<br>25 ppm en pollos de engorda | La semduramicina fue el ionóforo utilizado como aditivo alimenticio de desarrollo más reciente utilizado en la prevención de la coccidiosis en pollos. Es un producto de fermentación de *Actinomadura roseoruia* y tiene actividad anticoccidiana de amplio espectro con una mejor eficacia contra *E. maxima*. Tiene resistencia cruzada con otros ionótrofos, al igual que la maduramicina. Esto se ha documentado en aislados de campo en Europa, Sudamérica y EUA entre 1991 y 1994. |
| **Triazinas asimétricas** | El diclaruril tiene una actividad coccidicida contra los esquizontes de primera y segunda generaciones, así como gametogonias de *E. tenella* y otras especies patógenas de *Eimeria* sp., de pollos. Los estadios afectados varían de acuerdo con la especie de *Eimeria*. Es muy efectivo contra *E. tenella* (todos los estadios) pero solamente contra los gametogonias de *E. maxima*. Se ha desarrollado como aditivo alimenticio y se autoriza para la prevención de coccidiosis en pollos y pavos. Si se usa por largos periodos, puede surgir resistencia, por lo que ahora se emplea en programas de rotación. Es evidente la existencia cruzada con toltrazuril en el campo. El diclazuril es compatible con otros aditivos alimenticios, y es muy seguro en varias especies animales como pollos reproductores, pavos, gallinas de Guinea, codornices y patos. |
| Clazuril y diclazuril | El clazuril tiene acción limitada contra las coccidias de pollos, pero es altamente efectivo contra las de pichones. Su venta requiere la presentación de la receta emitida por el médico veterinario. El HOE 092 V fue altamente activo contra todos los estadios de desarrollo de *Eimeria* sp. patógenas de pollos y pavos. El desarrollo del fármaco como un aditivo alimenticio fue suspendido debido a los efectos adversos sobre el sistema endocrino durante los estudios de toxicidad en roedores. |
| **Triazinas simétricas** | El toltrazuril tiene una fuerte actividad coccidicida contra los esquizontes de primera y segunda generaciones, así contra las gametogonias de especies patógenas de *Eimeria* sp. de varias aves (pollos, gansos, patos, entre otras) y mamíferos. Es un fármaco terapéutico potente, y en consecuencia los brotes de coccidiosis y la coccidiosis subclínica pueden ser tratados con toltrazuril. Se puede administrar en el agua de bebida para el establecimiento de programas eficientes metafilácticos contra la coccidiosis en pollos, lo que permite el desarrollo de inmunidad protectora. No se autoriza el uso del fármaco para la prevención de la coccidiosis en pollos de engorda debido al periodo prolongado de tiempo de retiro. Presenta una actividad residual larga y puede retardar las infecciones coccidianas hasta por 2 semanas. Existe resistencia cruzada con el diclazuril. El toltrazuril es bien tolerado en aves, mamíferos y otros animales. |
| Toltrazuril | |
| **Fármacos experimentales** | Se han investigado varios poliéteres potentes, como la cationomicina que muestra una toxicidad relativamente baja en ratones, así como una actividad coccidicida notable contra todas las eimerias patógenas de pollos a 80-100 ppm. |
| D42067 Alfa | El anticoccidiano D42067 alfa es un fármaco no sintético de amplio espectro que parece actuar sobre los estadios tempranos del ciclo de vida y proporciona un control excelente sobre todas las especies patógenas de coccidias de pollos. |
| Portmicina | El antibiótico portmicina se deriva de *Nocardiopsis* sp. y tiene actividad contra bacterias grampositivas, micobacterias y coccidias, por ejemplo, contra *E. tenella* a razón de 6.2-25 ppm. |
| Citosaminomicinas A, B, C y D | La citosaminomicinas A, B , C y D son antibióticos nucleósidos anticoccidianos derivados de *Streptomyoes amakusaensis* con actividad *in vitro* contra *E. tenella*. |

*continúa*

**Cuadro 9.25 Fármacos anticoccidianos utilizados en la industria avícola** (*continuación*)

| Grupo químico (dosis aproximada)[a]<br>Información relevante | Características y comentarios misceláneos |
|---|---|
| Xilasanas, glucasanas y pectinasas<br>*A. annua* y artemisa | Las enzimas xilanasas, glucanasas y pectinasas pueden aumentar el valor nutricional de dietas basadas en trigo o maíz en aves, pero los mecanismos involucrados en la reducción de crecimiento inducida por las infecciones por coccidias no se conoce aún.<br>La suplementación con la hoja de *A. annua* y artemisina pura parece ser activa contra *E. tenella* y *E. acervulina* en pollos cuando se les proporciona el alimento durante 3 a 5 semanas. |

[a] Concentraciones (ppm = parte por millón = mg/kg en alimento).
Primera aplicación práctica o comercial (año aproximado).
Se indica el primer fabricante original.

## ❑ Tratamientos con fenbendazol

*Tratamiento de un día*: Disolver de 4 a 5 kg de fenbendazol (8%) en una cantidad suficiente de agua y agregar esta solución a una tonelada de alimento; mezclar bien y proporcionar a las aves como única fuente de comida por un día. Cuando se haya consumido por completo se puede ofrecer comida sin tratamiento.

*Tratamiento de tres días*: Mezclar 1 kg de fenbendazol (8%) por tonelada de alimento y proporcionar por tres días seguidos.

Para codorniz se recomiendan 2 mg/ave adulta/día o 3 mg/500 g de peso.

## ❑ Soluciones con levamisol

Haga una dilución necesaria para lograr una dosis de 30-50 mg/kg de ave (de 10 a 25 mg en 100 ml de agua de bebida para un pollo de 500 g). Hay muchas presentaciones; considere entonces la cantidad de principio activo de cada una de ellas para lograr la concentración adecuada. Esta solución es eficaz en el tratamiento contra *Capillaria* sp, *Heterakis* sp y *Ascaridia* sp. Permita que las aves beban la solución por un día, y luego retírela. En casos graves, el tratamiento puede repetirse cada cinco o siete días.

## ❑ Soluciones pesticidas

*Solución corporal en aerosol contra ácaros y otro tipo de parásitos*

Disolver en 100 litros de agua:

- 500 g de permetrina al 10%

o

- 900 g de permetrina al 5.7%

o

- 1.8 kg de malatión de polvo al 25%

o

- 500 g de malatión al 57%

o

- 631 g de carbaril polvo al 50%

Rociar las aves para mojar por completo la piel y las plumas. Ponga atención particular en el área ventral. Si es necesario puede aplicarse un segundo tratamiento alrededor de la cuarta semana después de la primera aplicación. Se pueden rociar con estas soluciones las paredes, el techo y la basura de la caseta.

## Lecturas recomendadas


Arena JP, Liu KK, Paress PS, Cully DF. Avermectin-sensitive chloride currents induced by Caenorhabditis elegans RNA in Xenopus oocytes. Mol Pharmacol, 1991; 40:368-74.

Barret J. Biochemistry of parasitic helminths. London: Macmillan, 1981.

Blagburn BL, Lindsay DS. Ectoparasiticides. In: Adams RA, editor. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 7th ed. Ames: Iowa State University Press, 1995; 984-1003.

Bowman DD, Lynn RC, Eberhard ML. Georgis. Parasitología para veterinarios. 8a. ed. Madrid: Elsevier España, S.A., 2004.

Bryant C, Behm CA. Biochemical adaptation in parasites. New York: Chapman and Hall, 1989.

Campbell WC, Rew RS. Chemotherapy of parasitic diseases. New York: Plenum Press, 1985.

Campbell WC. Benzimidazoles: veterinary uses. Parasitol Today, 1990; 6:130-3.

Coles GC. The biochemical mode of action of some modern anthelmintics. Pestic Sci, 1997; 8:536-43.

Cordero del Campillo M, Rojo VFA. Parasitología veterinaria. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, S.A. 1999.

Courtney CH, Roberson EL. Anticestodal and antitrematodal drugs. In: Adams RA, editor. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 7th ed. Ames: Iowa State University Press, 1995; 933-954.

Courtney CH, Roberson EL. Antinematodal Drugs. In: Adams RA, editor. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 7th ed. Ames: Iowa State University Press, 1995; 885-932.

Cox FEG, editor. Modern parasitology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993.

Dunn AM. Veterinary Helminthology. London: William Heinemann medical Books Ltd., 1978.

Fest C, Schmidt KJ. The chemistry of organophosphorus pesticides. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1982.

Foreyt WJ. Veterinary Parasitology. Reference Manual. 5th ed. Ames: Iowa State University Press, 2001.

Gordon RF, Jordan FTW, editors. Poultry diseases. London: Billiere Tindall, 1982.

Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

Holdsworth PA, Conway DP, McKenzie ME, Dayton AD, Chapman HD, Mathis GF, Skinner JT, Mundt HC, Williams RB. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for evaluating the efficacy of anticoccidial drugs in chickens and turkeys. Vet Parasitol, 2004; 121:189-212.

Kaufmann J. Parasitic infections of domestic animals. A diagnostic manual. Berlin: Birkhäuser Verlag, 1995.

Lacey E. Mode of action of benzimidazoles. Parasitol Today, 1990; 6:112-5.

Lindsay DS, Blagburn BL. Antiprotozoan drugs. In: Adams RA, editor. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 7th ed. Ames: Iowa State University Press, 1995; 955-983.

Londershausen M. Approaches to new parasiticides. Pesticide Science, 1996; 48:269-92.

Marr JJ, Müller M. Biochemistry and molecular biology of parasites. London: Academic Press Limited, 1995.

Martin RJ. Neuromuscular transmission in nematode parasites and antinematodal drug action. Pharmacol Ther, 1983; 58:13-50.

McKellar QA, Scott EW. The benzimidazole anthelmintics: a review. J Vet Pharmacol Ther, 1990; 13:223-47.

Moreno DR. Enfermedades parasitarias de las aves. Tomo II. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México, 1989.

Plapp FW. The nature, modes of action and toxicity of insecticides. In: Pimentel D, Hanson AA, editors. CRC handbook of pest management in agriculture. Florida: CRC Press, 1991.

Plumb DC. Veterinary drug handbook. Ames: Iowa State University Press, 1999.

Randall CJ. A colour atlas of diseases of the domestic fowl & turkey. Scotland: Wolfe Medical Publications Ltd., 1985.

Smyth JD. Introduction to animal parasitology. 3rd ed. Great Britain: Cambridge University Press, 1994.

Soulsby EJL. Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals. Philadelphia: Lea & Febiger, 1968.

Speer CA. Coccidiosis. In: Howard JL, Smith RA, editors. Current veterinary therapy 4: food animal practice. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

Sumano LH, Ocampo CL. Farmacología veterinaria. México: McGraw-Hill, 1988.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. MRL Summary reports. Disponible en: http://www.emea.eu.int/sitemap.htm

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary Medicines and Information Technology. VICH Topic GL21. Efficacy of anthelmintics: Specific recommendations for poultry. 2001.

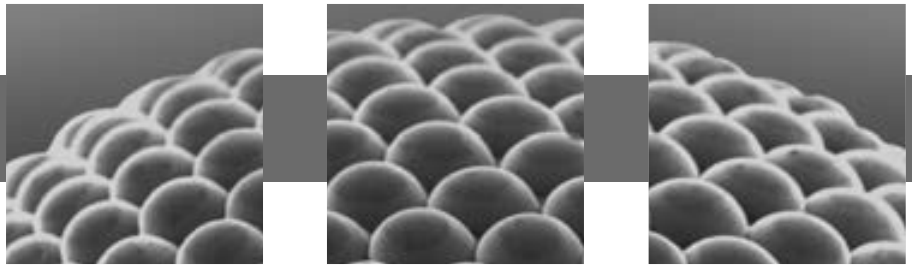
United States Pharmacopeil Convention. USP drug information update. September, Rockville, MD, 1998; 1289-1586.

Van den Bossche H, Thienpont D, Janssens PG, editors, Arundel JH, contributor. Chemotherapy of gastrointestinal helminths. New York: Springer-Verlag, 1985.

Vercruysse J, Holdsworth P, Letonja T, Barth D, Conder G, Hamamoto K, Okano K. World Organization for Animal Health. International harmonisation of anthelmintic efficacy guidelines. Vet Parasitol, 2001; 96:171-93.

Vercruysse J, Holdsworth P, Letonja T, Conder G, Hamamoto K, Okano K, Rehbein S. International harmonisation of anthelmintic efficacy guidelines (Part 2). Vet Parasitol, 2002; 103:277-97.

Capítulo 10



# Bases farmacológicas en la promoción de la biodisponibilidad de antibacterianos en aves

## Introducción

El tubo gastrointestinal representa una de las principales barreras contra microorganismos patógenos y sustancias tóxicas, pero al mismo tiempo constituye la más importante vía de entrada de nutrientes y fármacos al organismo, por lo que su estructura y funciones son en extremo paradójicas.

Cuando un fármaco se administra por vía oral se enfrenta a una serie de barreras e interacciones que modifican su velocidad y cantidad de absorción; altas concentraciones de iones, cambios de pH, degradación enzimática, resistencia a la permeabilidad por parte de la mucosa, permanencia del alimento y velocidad de tránsito son algunos de los factores con que podría toparse.

Por la amplia superficie de absorción que posee, el intestino es el principal sitio donde se absorben los fármacos; dentro de este conducto membranoso, el medicamento debe atravesar una

**Cuadro 10.1 Variables más importante para la absorción de antibacterianos en aves para dosificaciones orales**

| Sitio | Parámetros |
|---|---|
| Influencias luminales | Tiempo de estancia, efectos del contenido del tubo gastrointestinal, vaciamiento, estado de salud, edad, rango de pH del sitio donde se encuentra, así como del fármaco, estabilidad del fármaco, actividad enzimática en la zona y solubilidad. |
| Mucosa y glicocálix | Difusión del fármaco, uniones específicas y no específicas y repulsión de cargas |
| Epiteliales | Tamaño molecular (características fisicoquímicas), lipofobicidad/hidrofobicidad (coeficiente de partición), unión a hidrógeno, bioadherencia, bombas de eflujo-influjo, transportadores, receptores y sitios de acción |

barrera no sólo física, sino fisiológica, enfrentando una serie de efectos de repulsión o atracción, según sus cargas o su hidro o lipofobicidad; puede entrar por canales o encontrarse con algún tipo de acarreador y atravesar por gradientes de concentraciones o ser introducido por algún tipo de bombas de influjo y, ya dentro de la célula o del intersticio, puede ser inhibido por enzimas o expulsado de nuevo al lumen por bombas de eflujo; por último, debe experimentar un metabolismo de primer paso a nivel hepático.

En el **cuadro 10.1** se presentan las variables más importantes en la absorción de antibacterianos en aves para dosis orales.

A nivel microtopográfico existen dos vías por las que los fármacos se pueden mover a través del epitelio intestinal: entre células adyacentes (transporte paracelular) o a través de las células (transporte transcelular). Cierto, el transporte a través del epitelio puede ocurrir en dos direcciones, tanto de apical a basolateral (movimiento del lumen intestinal al intersticio y a la circulación) o viceversa: del tejido al lumen intestinal.

Si se comparan las superficies de área de absorción de cada uno de estos niveles topográficos, resulta claro que es mucho mayor para el transporte transcelular, si bien cualquiera de estos dos transportes puede ser utilizado por los fármacos para entrar, ya que no existe un criterio estricto que le impida utilizar uno de ellos o ambos (ver **cuadro 10.2**), y dada la participación del transporte activo como bombas de influjo y eflujo, es muy difícil asignar mayor o menor eficiencia de transporte a una u otra de estas dos vías generales.

**Cuadro 10.2 Principales vías de entrada de los fármacos**

| Tipo de moléculas | Transporte |
|---|---|
| Pequeñas partículas anfipáticas | Vías transcelular y paracelular |
| Pequeñas partículas hidrofílicas | Restringidas a un transporte paracelular o a través de canales hidrófilos |
| Pequeñas partículas hidrofóbicas | Transporte paracelular |
| Péptidos y proteínas | Escasamente absorbidos, por lo general requieren de transportadores |
| Partículas grandes hidrófobas | Vías transcelular y paracelular |
| Partículas grandes hidrofílicas | Transportadores específicos |
| Partículas grandes anfipáticas | Vía paracelular |

En general, la permeabilidad de las estructuras del tubo gastrointestinal (TGI) a los fármacos disminuye conforme se avanza por el intestino. Es muy importante considerar que la absorción y distribución de un fármaco se ven influidas por la concentración y proximidad que éste tenga con sus sitios de acción, mientras que la biotransformación y la excreción son las responsables del tiempo que dure su acción en el organismo.

La relación que existe en la acumulación de quinolonas en las células ha sido un tema de investigación continua. Algunos investigadores señalan que las quinolonas penetran y atraviesan a las células por medio de dos vías: la hidrofila, por canales de porinas (sujeta a gradientes de concentraciones) y la hidrófoba, por la membrana fosfolipídica; ambas rutas involucran la participación de cationes divalentes en la membrana lipopolisacárida de la bacteria.

En cinética, las fuerzas de transporte de primer orden están dadas por la solubilidad de la sustancia a la barrera y por la concentración de dicha sustancia. El transporte es pasivo y depende de esos gradientes de concentración, por lo que esta forma de desplazamiento de los fármacos se rige por leyes fisicoquímicas simples.

Como es sabido, las membranas biológicas constituyen barreras para los compuestos hidrofílicos, mismos que necesitan de vías especiales para poder atravesar las membranas de los enterocitos; para los compuestos anfifílicos esto les resulta sumamente fácil. Los principales medios de entrada de los antibióticos a los enterocitos, y de ahí a la circulación sistémica, son: transporte activo, pasivo, difusión, acarreadores o cotransportadores.

Aunque desde hace algunos años se advirtió la presencia de bombas de eflujo e influjo, hasta hace poco tiempo empezó a reconocerse su importancia en los mecanismos de absorción de antibióticos, así como en la resistencia bacteriana. En fechas recientes se comenzó a trabajar a fin de definir las proteínas y estructuras que conforman este tipo de bombas. Identificado un número significativo de ellas se ha observado que tienen alguna relación con el transporte de antibióticos en las bacterias (ver **cuadro 10.3**); también, en menor proporción, se han detectado las existentes dentro del organismo de los animales.

Con base en lo anterior, importa determinar para qué antibióticos no existen bombas de eflujo y, más aún, saber qué bombas de influjo pueden ayudar a introducir los antibióticos, ya sea a los enterocitos o directo a la bacteria. Se cree factible bloquear las bombas de eflujo para evitar que el antibiótico sea sacado de los enterocitos, y vuelto a introducir al lumen, o de la misma bacteria, con lo que se evitarían las resistencias.

La clasificación de estas bombas se da con base en diversos criterios, ya sea por su relación filogenética, fuente de energía o especificidad de sustrato; por lo general, se ha tomado una nomenclatura de cuatro dígitos, en los que se engloban los tres puntos anteriores. La mayoría de las bombas de eflujo de las células eucariotas se encuentran dentro del grupo denominado de transporte activo primario; utilizan varias formas de energía y actúan contra diversos fármacos. El segundo grupo —de transporte activo secundario— actúa, de manera primordial, contra un gradiente de energía, por medio de transportadores y antitransportadores, los que son predominantes en bacterias.

En términos simples se sabe que la absorción intestinal de los medicamentos involucra mecanismos de difusión pasiva, dentro de los cuales la liposolubilidad es un factor determinante.

**Cuadro 10.3 Principales familias de bombas de resistencia bacteriana para antimicrobianos**

| Bombas de eflujo | | Antibiótico |
|---|---|---|
| Transportadores de oligopéptidos sep-T-1 | | Antibiótico β-lactámicos |
| Acarreador – $H^+$ - mediado | | Quinolonas |
| PepT1 | | β-lactámicos |
| Bomba de eflujo – ATP dependiente | | Ciprofloxacina |
| SMR.<br>Actúa sobre multicationes lipofílicos | | Tetraciclinas, eritromicina, sulfadiazina |
| RND<br>Actúa sobre sustratos cargados anfifílicos | | Tetraciclinas, fluoroquinolonas, eritromicina, rifampicina, β-lactámicos, cloranfenicol, aminoglicósidos |
| MFS<br>Actúa sobre sustratos mono o dicatiónicos anfiflicos | | Tetraciclinas, fluoroquinolonas, eritromicina, lincosamidas, rifampicina, pristinamicina, cloranfenicol, aminoglicósidos |
| ABC | MDR.<br>Actúa sobre sustratos catiónicos o neutros anfifílicos | Fluoroquinolonas, lincosamidas, macrólidos, rifampicina, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglicósidos |
| | MRP1-6.<br>Actúa sobre sustratos orgánicos, aniónicos, algunas veces hidrofóbicos | Fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos |

Sin embargo, hay componentes hidrosolubles como los aminoácidos y los azúcares que pueden desplazarse a través de las membranas celulares por mecanismos especializados de transporte, mediados por transportadores o acarreadores.

Algunos estudios sugieren que estos transportadores contribuyen en la absorción intestinal de ácidos monocarboxílicos protonados y aniones antisolares, y que estos mecanismos son pH dependientes, por lo que se les considera una alternativa a la difusión pasiva, que mejora la absorción de sustratos específicos. De identificarse la naturaleza y mecanismos de acción de estos cotransportadores se podría influir en la absorción de muchos antibacterianos.

En el caso particular de las aves, algunas investigaciones documentan que para que la enrofloxacina, otras fluoroquinolonas y β-lactámicos tengan una mayor eficacia, se les debe administrar en forma de bolo.[1] Con esta maniobra se pretende lograr una concentración plasmática máxima ($Cp_{máx}$) en el menor tiempo posible ($T_{máx}$).

Considerando que en aves las dosis tipo bolo oral constituyen una importante vía de medicación y que la absorción involucra un proceso digestivo, en tiempos recientes se reconoció al eflujo y a las fases I y II del metabolismo intestinal (biotransformación de fármacos a nivel luminal) como los principales determinantes de la biodisponibilidad (F) oral de muchos fármacos.

Incluso, en recientes estudios se tiene al citocromo P-450 y 3A4 (principales enzimas metabólicas durante la fase I) y a las bombas de eflujo multifármacos, MDR o glicoproteína-P (P-go) —presentes en las microvellosidades de los enterocitos del intestino delgado—, como las primeras barreras en la biodisponibilidad de un medicamento, y se ha precisado que es 16 veces mayor el porcentaje de actividad enzimática en el lumen intestinal que en el borde de cepillo de los enterocitos.

[1] Toda la dosis del día en una sola toma o inyección.

Para muchos autores las bombas de eflujo o cualquier otra enzima que participe en la inactivación de los antibióticos son una parte complementaria del citocromo P-450; ambos sistemas comparten las características de una especificidad total en enterocitos y bacterias y son una posibilidad de trabajo en equipo en contra del fármaco como protección de la bacteria.

Con base en estos estudios se ha intensificado la investigación del uso de transporte de fármacos mediado por acarreadores. Así, se ha propuesto que el transporte mediado por acarreadores, ya sea con $H^+$ o con $Na^+$, juega un papel importante para determinar la biodisponibilidad de los medicamentos. A la difusión transcelular en el intestino, basada en la hipótesis del coeficiente de partición-pH de fármacos monocarboxílicos, se le atribuye un transporte $H^+$-dependiente. Además de su identificación en el intestino delgado se ha encontrado este acarreador en hígado, riñones, corazón y cavidad oral.

Hace poco tiempo y de manera inesperada se encontró un acarreador $Na^+$ mediado en la conjuntiva pigmentada de conejos para la absorción de fármacos monocarboxílicos, como los antiinflamatorios no esteroideos y las fluoroquinolonas.

Otro tipo importante de barrera lo constituyen los transportadores- ABC (*ATP-binding Cassette*). En este grupo se incluye una gran diversidad de proteínas transportadoras membranales, que utilizan la energía liberada de la hidrólisis del ATP para translocar solutos a través de membranas. Los miembros de esta familia no sólo translocan nutrientes, sino que participan en una gran variedad de procesos como señales de transducción, presentación de antígenos, patogénesis bacteriana, esporulación y resistencias bacterianas, por mencionar algunos.

Se han identificado transportadores-ABC tanto en células eucariotas como en procariotas y quizá se pueda considerar que tienen un precursor proteínico común desarrollado para atravesar la doble capa lipídica en contra de un gradiente de concentración. La explicación sobre el mecanismo por medio del cual los transportadores-ABC ejercen su función ha sufrido cambios y no está bien definida. En la actualidad se investiga la estructura y principal función de las subunidades que los conforman. Una gran variedad de inhibidores ATPasas afectan de maneras variables las funciones del grupo ABC.

El estudio de los sistemas de transporte de fármacos a través de membranas está destinado a jugar un papel importante en la generación de una nueva forma de manipular la farmacocinética de muchos agentes. En teoría, se podrán desarrollar moléculas acopladas a transportadores o mejorar las ya existentes con vehículos estratégicos favoreciendo transportadores específicos de ingreso o para evitar que sean expulsados por las bombas de eflujo, con lo que se mejoraría la biodisponibilidad de todos ellos.

La mayoría de los promotores de la absorción se clasifican dentro de las categorías de detergentes o surfactantes, no surfactantes, ácidos grasos, sales biliares y agentes quelantes; la función de todos ellos estriba en provocar un aumento en la absorción por uno o más mecanismos, ya sea que alteren las cargas de la membrana, hagan más fluida la bicapa lipídica, afecten las uniones estrechas, inactiven o disminuyan las reacciones enzimáticas, inhiban bombas de eflujo o coadyuven en la entrada del fármaco por alguna otra vía.

Algunos de estos agentes provocan daños celulares parciales, por lo que se pueden considerar como potencialmente tóxicos. Sin embargo, la gran capacidad de recuperación de la mucosa intestinal actúa a su favor; la regeneración completa del epitelio tarda cerca de una semana, y otros daños pequeños pueden repararse en cuestión de horas o pocos días.

En la siguiente sección se presentan algunas evaluaciones de promotores de la absorción con utilidad en la industria avícola.

## Uso de ambroxol y bromhexina para promover la absorción de antimicrobianos

La bromhexina y su principal metabolito, el ambroxol (clorhidrato de trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzil)amino] ciclohexanol), han sido utilizados con vastedad en el tratamiento de enfermedades pulmonares, debido a sus propiedades mucolíticas; además, estimulan la liberación de sustancias surfactantes, normalizan la producción de moco y facilitan la expectoración. Estudios recientes demuestran que poseen una acción antioxidante y antiinflamatoria, atribuidas a su capacidad para inactivar radicales libres; asimismo, se ha demostrado *in vitro* que estimulan la liberación de citocinas, favorecen la quimiotaxis de neutrófilos e inhiben la absorción de sodio por parte del epitelio pulmonar.

Se tienen referencias de que la adición de bromhexina o ambroxol al tratamiento antibacteriano permite una mayor difusión de algunos antimicrobianos al espacio pulmonar y a las secreciones traqueobronquiales. Al respecto, los estudios existentes sobre el efecto del ambroxol en el aumento en la absorción de amoxicilina refieren niveles séricos y pulmonares más altos.

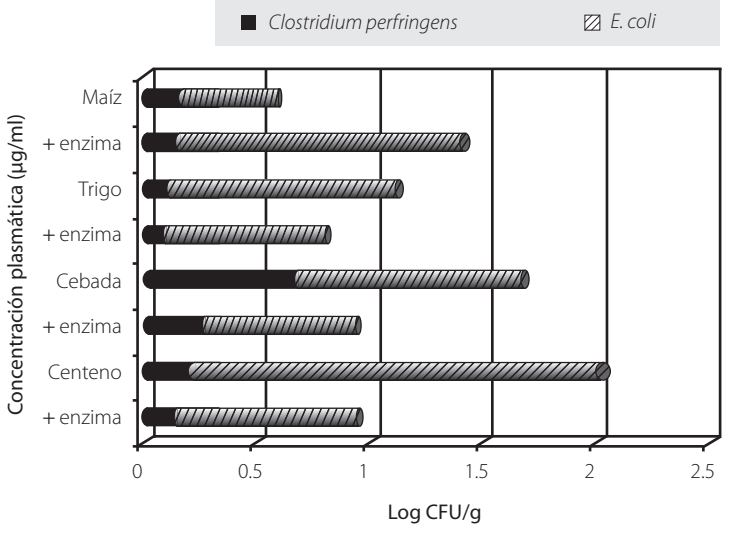



**Figura 10.1** Relación de concentraciones séricas *vs* tiempo de enrofloxacina-ambroxol (grupo EA, 10 mg/kg) y enrofloxacina sola (grupo E, 10 mg/kg) en pollos por vía oral a manera de bolo por depósito de la dosis directamente en el proventrículo mediante sonda rígida.

**Cuadro 10.4 Medidas y desviación estándar de las variables farmacocinéticas para la enrofloxacina-ambroxol y la enrofloxacina (10 mg/kg) sola administrados a pollos de engorda por vía oral depositando el medicamento directamente en el proventrículo**

| Variable | Enrofloxacina Prom ± DE | | Enrofloxacina + ambroxol Prom ± DE | |
|---|---|---|---|---|
| $K_{1/2el}$ * | 1.80 | 0.64 | 2.15 | 0.96 |
| $T_{máx}$ | 2.59 | 0.72 | 3.10 | 1.02 |
| $Cp_{máx}$ | 2.72 | 0.71 | 3.54 | 0.84 |
| AUC * | 19.23 | 2.35 | 28.59 | 2.21 |
| AUMC * | 99.95 | 5.63 | 165.31 | 8.9 |
| RT * | 5.19 | 1.02 | 6.21 | 0.89 |

$K_{1/2el}$ = constante de eliminación; $T_{máx}$ = tiempo al que se logra la concentración plasmática máxima; $Cp_{máx}$ = concentración plasmática máxima; AUC = área bajo la curva; AUMC = área bajo la curva en un momento dado; RT = tiempo de retención.
* Variables farmacocinéticas que presentan diferencias estadísticamente significativas entre grupos, $P < 0.005$ por medio de ANOVA y Bonferroni t-test.

## Biodisponibilidad de la enrofloxacina soluble (10%) sola y con ambroxol (0.01%)

Como se observa en la **figura 10.1**, la adición de ambroxol a la enrofloxacina eleva en 30% el valor de $Cp_{máx}$ y el valor de AUC en un 48% tomando como referencia la farmacocinética de la enrofloxacina sin promotor de la biodisponibilidad.

En el **cuadro 10.4** se presentan las medias y desviaciones estándar de las variables farmacocinéticas obtenidas para los dos tipos de medicación con enrofloxacina (con y sin ambroxol). Sin

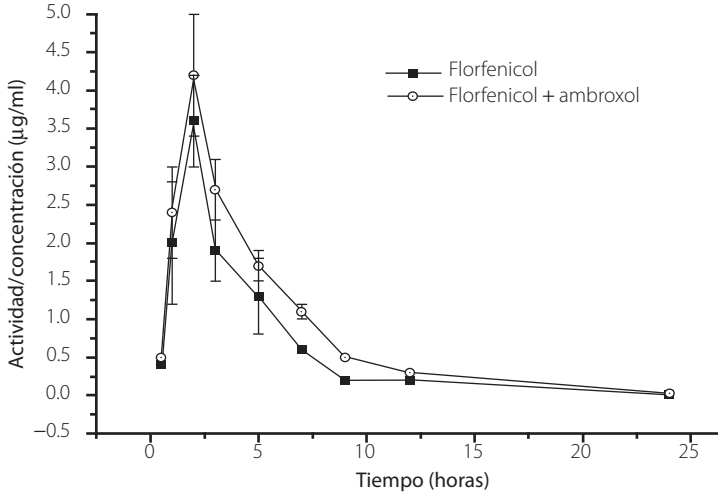



**Figura 10.2** Relación de concentraciones séricas *vs* tiempo del florfenicol-ambroxol (10 mg/kg) y florfenicol solo (10 mg/kg) en pollos por vía oral a manera de bolo por depósito de la dosis directamente en el proventrículo mediante sonda rígida.

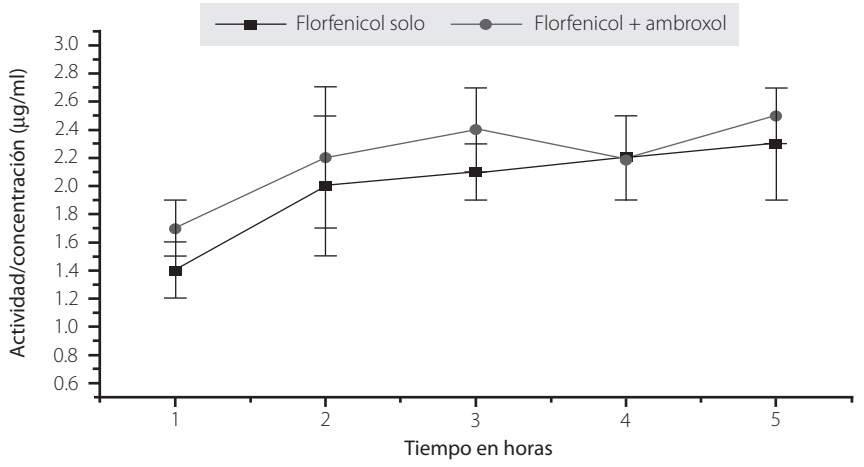



**Figura 10.3** Representación gráfica de la relación de la actividad/concentraciones séricas (X ± DE) *vs* tiempo del florfenicol-ambroxol (g/ml) y de florfenicol solo (g/ml) en pollos dosificados vía el agua de bebida (*ad libitum*) durante cinco días y calculando según consumo de agua una dosis de 10 mg/kg/día aproximadamente y tomando las muestras cuatro horas después de la aplicación del antibacteriano al tinaco.

embargo, todavía hacen falta evaluaciones para verificar si este efecto puede ser mejorado con dosis adicionales de ambroxol.

## ❑ Biodisponibilidad del florfenicol soluble solo (20%) y con ambroxol (0.1%)

Como se observa en las **figuras 10.2** y **10.3** y en los **cuadros 10.5** y **10.6**, la adición de ambroxol al florfenicol eleva de manera apenas perceptible, pero en forma significativa estadísticamente ($P > 0.05$) los valores de AUC y $Cp_{máx}$ por comparación a lo logrado con florfenicol solo. Es necesario evaluar si este efecto puede ser mejorado con dosis adicionales de ambroxol.

**Cuadro 10.5 Relación de la actividad/concentración sérica (X ± DE) *vs*. tiempo del florfenicol-ambroxol (mg/ml) y de florfenicol solo (mg/ml) en pollos dosificados vía el agua de bebida (*ad libitum*) durante 5 días y calculando según consumo de agua una dosis de 10 mg/kg/día aproximadamente**

| Tiempo | Florfenicol solo Promedio ± DE | | Florfenicol + ambroxol Promedio ± DE | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 1.4 | 0.2 | 1.7 | 0.2 |
| 2 | 2 | 0.5 | 2.2 | 0.5 |
| 3 | 2.1 | 0.2 | 2.4 | 0.3 |
| 4 | 2.2 | 0.3 | 2.2 | 0.3 |
| 5 | 2.3 | 0.4 | 2.5 | 0.2 |

**Cuadro 10.6 Medidas y desviación estándar de las variables farmacocinéticas para el florfenicol-ambroxol y el florfenicol solo, administrados a pollos de engorda por vía oral depositando una dosis de 10 mg/kg directamente en el proventrículo o aplicado *ad libitum* en el agua de bebida**

| Grupo | | Variables farmacocinéticas | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ambroxol | $T_{1/2}$ β (h) | $T_{1/2}$ ab (h) | AUC (µg/ml/h) | $Cp_{máx}$ (µg/ml) | $T_{máx}$ (h) | β ($h^{-1}$) | $Vd_{AUC}$ (L/kg) |
| Oral en forma de bolo | NO | 1.3 ± 0.2 | 0.36 ± 0.3 | 13.91 ± 5.2 | 3.6 ± 0.5 | 2.1 ± 0.2 | 0.38 ± 0.02 | 2.2 ± 0.5 |
| | SÍ | 1.4 ± 0.4 | 0.20 ± 0.1 | 19.39 ± 3.3 | 4.2 ± 0.6 | 2.0 ± 0.3 | 0.35 ± 0.03 | 2.1 ± 0.4 |
| Oral *ad libitum* | NO | 1.2 ± 0.3 | - | - | 2.2 ± 0.4 | - | | - |
| | SÍ | 1.3 ± 0.3 | - | - | 2.4 ± 0.6 | - | | - |

$T_{1/2}β$ = vida media de la fase de eliminación; $T_{1/2}ab$ = vida media de la fase de absorción; AUC = área bajo la curva de tiempo *vs*. concentración; $Cp_{máx}$ = concentración sérica máxima; $T_{máx}$ = tiempo para $Cp_{máx}$; β = constante híbrida del ángulo de eliminación posterior a $Cp_{máx}$; $Vd_{AUC}$ = por extrapolación de la fase de posdistribución del eje de las "Y".

## ❑ Difusión comparativa al árbol respiratorio de enrofloxacina sola y enrofloxacina más un mucolítico

Las enfermedades respiratorias en pollos de engorda son uno de los grandes problemas que enfrentan los médicos veterinarios especialistas en aves. Uno de los antibacterianos de más uso en el combate de este padecimiento es la enrofloxacina por lo que, sin duda, un producto que aumentara las concentraciones de dicho fármaco en el sitio problema representaría una ventaja que prolongaría su acción antimicrobiana.

Se han encontrado, en pulmones, concentraciones de enrofloxacina superiores hasta en 146.8% en animales que han recibido enrofloxacina más bromhexina, sobre los que sólo reciben enrofloxacina. En la **figura 10.4** se encuentran las gráficas de las concentraciones de enrofloxacina obtenidas a partir de las extracciones pulmonares.

La **figura 10.5** compara las concentraciones de enrofloxacina séricas *vs* pulmonares en aves que recibieron enrofloxacina más bromhexina.

## ❑ Uso de capsaicina para promoción de la absorción

La capsaicina (8-metil *N*-vanilil-6-nonenamida; $C_{18}$ $H_{27}$ $NO_3$) es un compuesto irritante, pungente y vasoactivo, derivado de la vanililamina, que se encuentra en las pimientas del género *Capsicum*. A la capsaicina se considera como un importante punto de prueba para la evaluación de la sensibilidad neuronal, por sus efectos promotores de liberación de neuropéptidos. Las neuronas aferentes primarias contienen receptores específicos VR1 (*vaniloid receptor subtype 1*), capaces de estimular la liberación de péptidos que provocan funciones periféricas como la neurotransmisión entérica.

Existen receptores VR1 intracelulares en algunos núcleos cerebrales, en tejido no nervioso, como en los queratinocitos y el epitelio de la vejiga, entre otros, los que se han identificado en

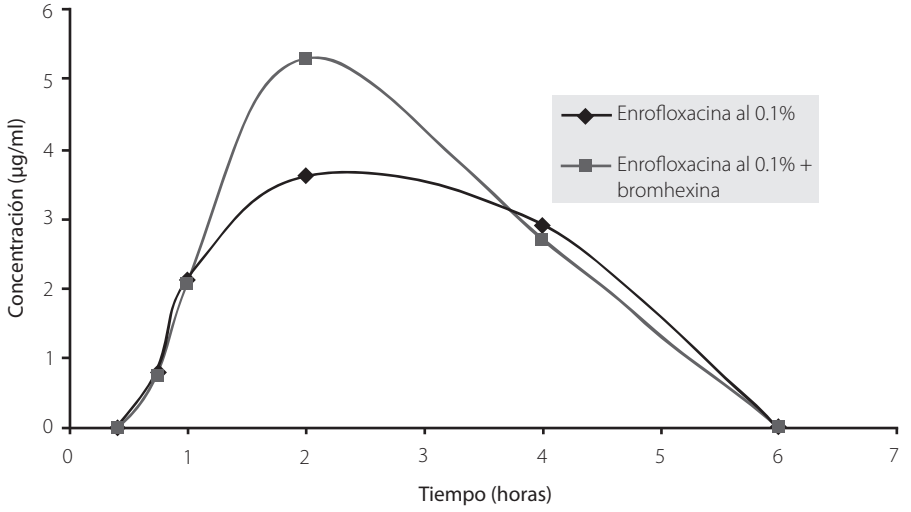



**Figura 10.4** Concentraciones de enrofloxacina obtenidas a partir de las extracciones.

humanos, ratas, cobayos, ratones y pollos. En el tubo digestivo la inervación aferente capsaicina-sensitiva participa en la nociocepción, gastroprotección y la activación de reflejos inhibitorios intestinales; además, como inhibidor de la generación de oxígeno reactivo, bloquea algunos procesos de peroxidación de lípidos. Su sitio activo para la eliminación de radicales de peroxidación es el C7-benzil-carbono. Es un inductor de apoptosis de forma tiempo, en dosis dependientes sobre cultivos celulares A172 o en células de hepatocarcinomas; sin embargo, ni el calcio ni los receptores VR1 se encuentran relacionados con este efecto. Actúa sobre la transferencia de electrones en el complejo I mitocondrial, al suprimir la activación del estímulo forbol-éster, bloquear las subse-

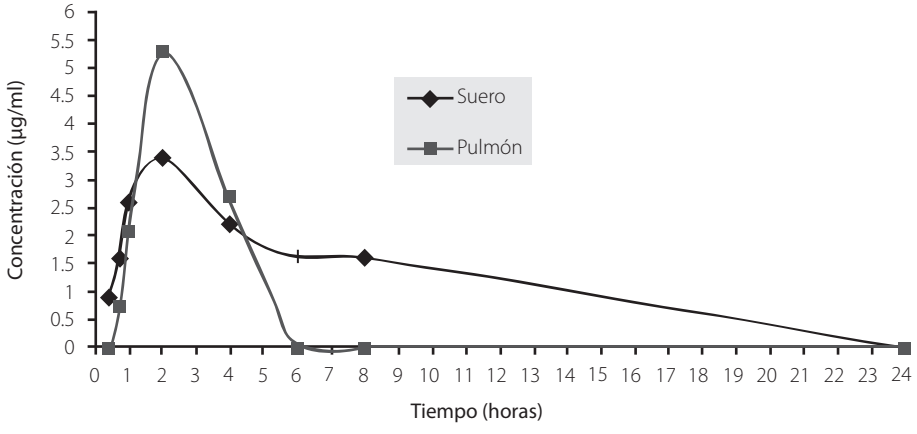



**Figura 10.5** Comparación de las concentraciones de enrofloxacinas séricas *vs* pulmonares para el grupo que recibió enrofloxacina más bromhexina.

cuentes degradaciones e inhibir la translocación de subunidades activas, las que se encuentran relacionadas con la transformación y progresión neoplásica, proporcionando a la capsaicina un efecto quimio-protector. Posee actividad hipolipidémica y atenúa la termogénesis del tejido adiposo (*brown adipose tissue*).

En tratamientos crónicos con capsaicina, en pacientes asmáticos se previenen hiperrespuestas pulmonares a factores ambientales. La capsaicina produce un incremento concentración-dependiente de iones divalentes y monovalentes, en especial de calcio intracelular en células que contienen el receptor VR1. Se ha observado que en animales con malnutrición prenatal previene el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca; sin embargo, en preparaciones aisladas de corazón de rata, en concentraciones nanomolares, disminuye el flujo coronario; en los vasos sanguíneos provoca vasorrelajación y un incremento en la permeabilidad vascular. En estómago de rata se han encontrado evidencias de que los nervios sensoriales sensibles a capsaicina (CSSN) se encuentran involucrados en un mecanismo de defensa local contra las úlceras gástricas. También se ha probado la existencia de estructuras sensibles a capsaicina en estructuras bulbares relacionadas con la termorregulación durante procesos de endotoxemia. En ratas y gatos disminuye la secreción ácida estomacal. Las aplicaciones intradermales de capsaicina en humanos provocan sensaciones de dolor ardiente seguidas de una sensación de hiperalgesia. Aún se desconoce con exactitud su mecanismo de acción y se piensa que las moléculas de la capsaicina se insertan dentro de la doble capa lipídica de las membranas celulares, afectando la permeabilidad selectiva de los canales iónicos.

Se sabe, de acuerdo con investigaciones, que la capsaicina es capaz de aumentar la absorción de algunos fármacos; por ejemplo, 50 µl/cm$^2$ de capsaicina-etanol al 3%, provocan un aumento, hasta cuatro veces mayor, en la absorción de naproxeno a través de la piel, y que capsaicina al 3% aplicada en la piel a ratones desnudos aumenta en 184% la absorción de indometacina. Se ignora si la absorción realizada se puede aplicar a otros fármacos y a otras vías de administración.

Se llevó a cabo un estudio a fin de determinar si la administración de una forma combinada de enrofloxacina y capsaicina es capaz de alcanzar una concentración sérica máxima ($Cs_{máx}$) superior a la obtenida con enrofloxacina sola, lo que se ha evaluado en modelos *in vitro* e *in vivo*.

La evaluación de los promotores de la absorción puede realizarse de muchas formas: mediante métodos fisicoquímicos (lipofobicidad, potencial de absorción, cromatografía con membrana artificial inmóvil, ensayos de permeabilidad en membranas artificiales paralelas), fragmento intestinal evertido, aislamiento de intestino y de vesículas membranales, cultivos celulares, perfusión *in vitro* de segmentos intestinales, perfusión *in situ* de segmentos intestinales y simuladores computacionales, cada uno de ellos con sus ventajas y desventajas. La evaluación a través de modelos *in vitro* puede ofrecer un primer acercamiento confiable y económico para la evaluación de promotores de la absorción intestinal, pero en estudios *in vivo*.

Las altas concentraciones de enrofloxacina obtenidas para la enrofloxacina-capsaicina 0.03% (EC) sugieren que el aumento en la absorción de la primera se debe a la capsaicina. Los incrementos en $Cs_{máx}$ se encuentran en un rango de 164.5% para $Cs_{máx1}$ y de 151.1% para $C_{máx2}$; sin embargo, los valores de $T_{máx}$ no se encuentran modificados, lo que podría deberse a una absorción rápida de la

enrofloxacina adicional, a un gran intervalo entre los tiempos de muestreo después de la dosificación. Parámetros como b1, $T_{1/2}$ β, AUC y $C_{máx}$ fueron estadísticamente diferentes entre los grupos, revelando una clara tendencia en el aumento de la absorción y la biodisponibilidad en los tres grupos EC; empero, no existió diferencia estadística entre los grupos con capsaicina, lo que hace suponer que se llega a un nivel de saturación, además de la toxicidad que el aumento de este compuesto provoca sobre los enterocitos. El doble pico obtenido en las curvas de concentraciones séricas/actividad *versus* tiempo, puede considerarse como un resultado de la circulación enterohepática de la enrofloxacina, característica no descrita en otros estudios.

Las diferencias metodológicas entre esta investigación y otras anteriores pueden deberse, en parte, al perfil único de la enrofloxacina en el suero; es decir, a que la dosis total de cada preparación fue aplicada de manera individual y depositada directamente en el proventrículo, lo que podría no ser comparable con resultados obtenidos en granja; sin embargo, se han realizado evaluaciones del efecto de la palatabilidad de la capsaicina en aves y se ha visto que puede ser incluida hasta en 20 ppm, sin afectar el consumo de los animales.

En la **figura 10.6** se presentan el promedio y desviaciones estándar de las concentraciones séricas obtenidas después de la medicación de enrofloxacina y enofloxacina + capsaicina en pollos.

En el **cuadro 10.7** se encuentran las variables farmacocinéticas y diferencias estadísticas obtenidas de nueve determinaciones de actividad/concentración sérica de enrofloxacina (μg/ml) posteriores a una dosis bolo de enrofloxacina + capsaicina (10 mg/kg + 30 μg/kg, respectivamente) en el grupo EC, y la misma dosis de enrofloxacina sola en el grupo E.

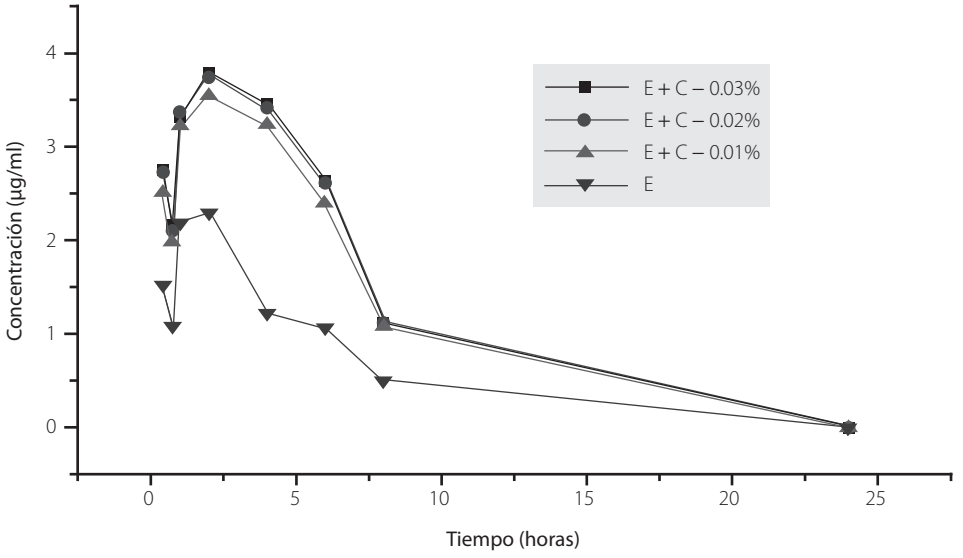



**Figura 10.6** Promedio ± desviación estándar de la actividad/concentración de la enrofloxacina y sus metabolitos en los grupos EC (0.01, 0.02 y 0.03%).

**Cuadro 10.7 Variables farmacocinéticas y diferencias estadísticas obtenidas de nueve determinaciones de actividad/concentración sérica de enrofloxacina (µg/ml) posteriores a una dosis bolo de enrofloxacina + capsaicina (10 mg/kg + 30 µg/kg, respectivamente) en el grupo EC – 0.03% y la misma dosis de enrofloxacina sola en el grupo E**

| Variable | Grupo EC – 0.03% * | Grupo E | P |
|---|---|---|---|
| $\beta_2$ ($min^{-1}$) | 0.169 | 0.11 | >0.10 |
| $T_{1/2}$ β (horas) | 4.10 | 6.3 | 0.05 |
| $C_{máx1}$ (µg/ml) | 2.5 | 1.51 | 0.001 |
| $T_{máx1}$ (horas) | 0.41 | 0.41 | >0.10 |
| $C_{máx2}$ (µg/ml) | 3.55 | 2.29 | 0.001 |
| $T_{máx2}$ (horas) | 3.0 | 3.0 | >0.10 |
| AUC (µg/h/ml) | 38.029 | 19.05 | 0.001 |

$\beta_2$ = fase de distribución; $T_{1/2}\beta$ = vida media de la fase de distribución; $c_{máx}$ = concentración máxima; $T_{máx}$ = tiempo al que se logra la concentración máxima; AUC = área bajo la curva. * No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos EC–0.02% y EC–0.01%, por lo que no se incluyen en este cuadro.

## ❑ Farmacocinética en pollos de engorda del florfenicol soluble 20% con resina de capsicum (0.01%) y florfenicol soluble (20%)

En el **cuadro 10.8** y la **figura 10.7** se presentan las concentraciones plasmáticas de florfenicol-capsicum y florfenicol solo, aplicados en dosis bolo mediante el depósito de la dosis en el proventrículo.

En el **cuadro 10.9** y la **figura 10.8** se registran las concentraciones séricas obtenidas después de su medicación continua en el agua a dosis aproximada de 10 mg/kg/día. La adición de capsicum al florfenicol eleva en forma moderada los valores de AUC y $Cp_{máx}$, en comparación con lo logrado con florfenicol solo. Es factible que después de la dosificación en el agua de bebida en condiciones de granja y durante todo el día se obtengan AUC con una cierta reducción con respecto a la vía oral en forma de bolo.

**Cuadro 10.8 Relación de la actividad/concentración séricas (X ± DE) *vs*. tiempo del florfenicol–capsicum (mg/ml) y de florfenicol solo (mg/ml) en pollos dosificados vía el agua de bebida (*ad libitum*) durante 5 días y calculando según consumo de agua una dosis 10 mg/kg/día aproximadamente**

| | Florfenicol solo | | Florfenicol capsicum | |
|---|---|---|---|---|
| Tiempo (horas) | Promedio | ± DE | Promedio | ± DE |
| 1 | 1.2 | 0.2 | 1.5 | 0.2 |
| 2 | 1.8 | 0.5 | 2.2 | 0.5 |
| 3 | 1.9 | 0.2 | 2.6 | 0.3 |
| 4 | 1.8 | 0.3 | 2.4 | 0.3 |
| 5 | 1.5 | 0.4 | 2.3 | 0.2 |

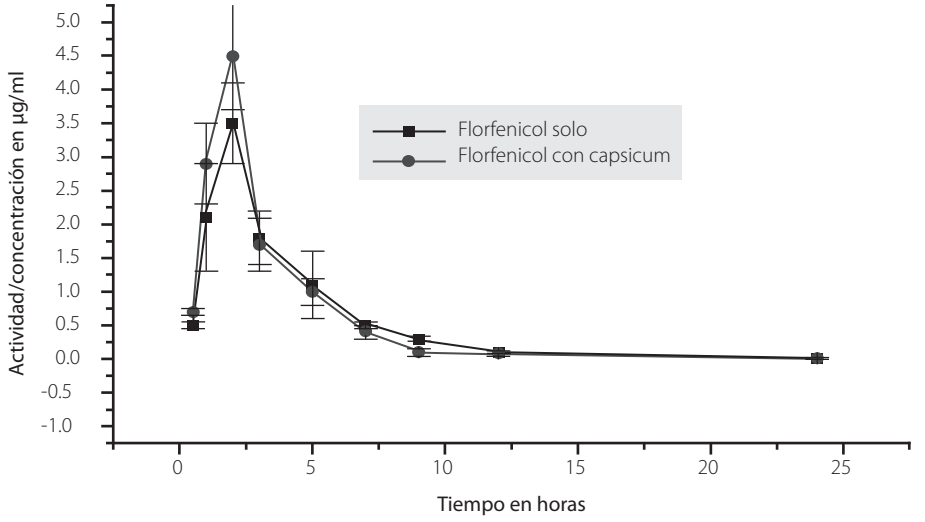



**Figura 10.7** Relación de concentraciones séricas *vs* tiempo del florfenicol-capsicum (10 mg/kg) y florfenicol solo (10 mg/kg) en pollos por vía oral a manera de bolo por depósito de la dosis directamente en el proventrículo mediante sonda rígida.

Es importante destacar que el volumen de distribución de florfenicol-capsicum es muy elevado (2.8 ml/kg), lo que permite penetrar a tejidos inflamados y poco prefundidos de manera más eficiente que el florfenicol solo. En la dosificación en forma de bolo y en la administración *ad libitum*, los valores de la $Cp_{máx}$ fueron muy elevados, al menos superiores al florfenicol solo en un punto ($p<0.05$) lo que, seguro, es reflejo de la promoción de la absorción lograda con la oleoresina de capsicum al 0.1%.

Se requieren estudios adicionales con dosis mayores de capsicum para valorar los efectos sobre las variables cinéticas del florfenicol correlacionados con posibles alteraciones en el consumo de agua.

**Cuadro 10.9 Medidas y desviación estándar de las variables farmacocinéticas para el florfenicol-capsicum y el florfenicol solo administrados a pollos de engorda por vía oral depositando una dosis de 10 mg/kg directamente en el proventrículo o aplicado *ad libitum* en el agua de bebida**

| Grupo | Variables farmacocinéticas | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Capsaicina** | **$T_{1/2}$ β (h)** | **$T_{1/2}$ ab (h)** | **AUC (µg/ml/h)** | **$Cp_{máx}$ (µg/ml)** | **$T_{máx}$ (h)** | **β ($h^{-1}$)** | **$Vd_{AUC}$ (L/kg)** |
| Oral en forma de bolo | NO | 1.3 ± 0.2 | 0.36 ± 0.3 | 32.05 ± 3.1 | 3.4 ± 0.6 | 2.1 ± 0.2 | 0.45 ± 0.02 | 2.2 ± 0.5 |
| | SÍ | 1.4 ± 0.4 | 0.20 ± 0.1 | 39.22 ± 3.3 | 4.6 ± 0.5 | 2.0 ± 0.3 | 0.42 ± 0.03 | 2.8 ± 0.4 |
| Oral *ad libitum* | NO | 1.2 ± 0.3 | - | - | 1.8 ± 0.4 | - | | - |
| | SÍ | 1.3 ± 0.3 | - | - | 2.4 ± 0.6 | - | | - |

$T_{1/2}$ β = vida media de la fase de eliminación; $T_{1/2}$ ab = vida media de la fase de absorción; AUC = área bajo la curva de tiempo *vs*. concentración; $Cp_{máx}$ = concentración sérica máxima; $T_{máx}$ = tiempo para $Cp_{máx}$; β = constante híbrida del ángulo de eliminación posterior a $Cp_{máx}$; $Vd_{AUC}$ = por extrapolación de la fase de posdistribución al eje de las "Y".

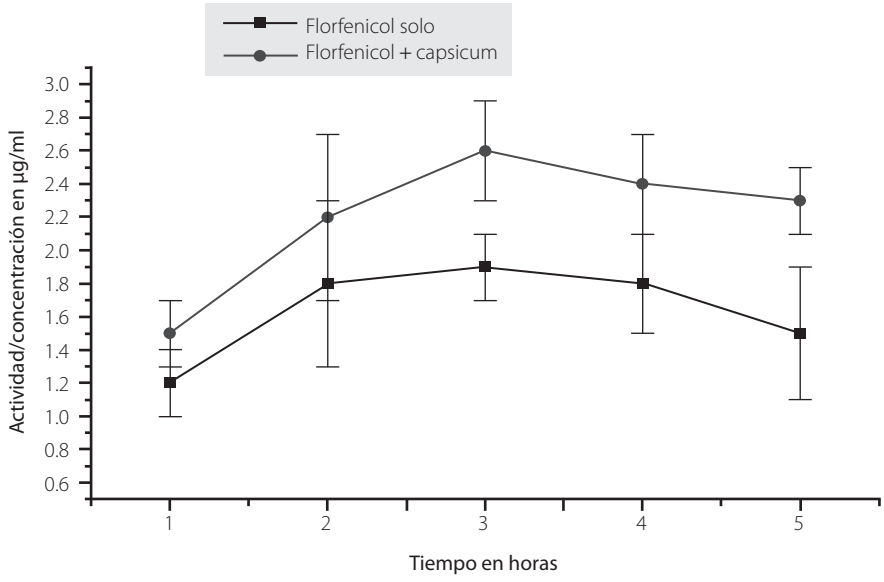



**Figura 10.8** Representación gráfica de la relación de la actividad/concentraciones séricas (X ± DE) *vs* tiempo del florfenicol-capsicum (g/ml) y de florfenicol solo (g/ml) en pollos dosificados vía el agua de bebida (*ad limitum*) durante cinco días y calculando según consumo de agua una dosis de 10 mg/kg/día aproximadamente y tomando las muestras cuatro horas después de la aplicación del antibacteriano al tinaco.

## ❑ Farmacocinética de la amoxicilina trihidratada con y sin capsaicina en pollos de engorda

Los antibacterianos β-lactámicos son relativamente inestables cuando se mezclan con los distintos ingredientes del alimento de los animales y a las condiciones ambientales a las que se les expone (calor, radiación solar, humedad, etc.). Sin embargo, en particular la amoxicilina trihidritada presenta un rango de biodisponibilidad que la hace capaz de constituirse en una opción terapéutica importante por vía oral en aves. En función de lo anterior y considerando que la capsaicina aumenta la biodisponibilidad de algunos antimicrobianos, se han realizado estudios comparativos de la farmacocinética/biodisponibilidad de la amoxicilina + capsaicina (AC) y de la amoxicilina sola (A). En el **cuadro 10.10** se detallan los valores cinéticos obtenidos, así como las biodisponibilidades (F) de los tres grupos evaluados. Existe una diferencia entre las F de los grupos AC y A, mismas que fueron, respectivamente, de 25 y 20%. Las máximas concentraciones plasmáticas se lograron en un periodo que oscila entre 1.5 y 2.5 horas para la vía oral para el preparado AC.

Estos resultados revelan que la AC se absorbe en un lapso más prolongado, lo que no afecta su F. Conviene destacar que en esta vía el Vd fue mayor, lo que puede repercutir en su eficacia terapéutica, observación que no se realizó en este ensayo. La amoxicilina con capsaicina tuvo una mayor F, por lo que se considera tendrá mayor penetración y utilidad en el mercado.

La **figura 10.9** presenta las medias ± DE de las concentraciones séricas obtenidas para cada grupo.

**Cuadro 10.10 Variables farmacocinéticas para la amoxicilina sola (A), amoxicilina + capsaicina (AC), ambas por vía oral y amoxicilina por vía IV aplicada a aves a dosis de 10.0 mg/kg**

| Variable | A | AC | IV |
|---|---|---|---|
| AUC (µg • h/ml) | 2.62 | 4.08 | 10.11 |
| AUMC (µg • h/ml) | 16.94 | 19.50 | 52.71 |
| AUC_T (µg • h/ml) | 2.52 | 3.73 | 10.02 |
| $K_{el}$ | 1.48 | 1.65 | 1.72 |
| $K_{1/2ab}$ | 2.24 | 1.65 | - |
| α | - | - | 0.53 |
| β | - | - | 0.07 |
| $T_{1/2}$ α(h) | - | - | 1.31 |
| $T_{1/2}$ β(h) | - | - | 9.62 |
| A | - | - | 3.87 |
| B | - | 0.20 | - |
| RT | 6.47 | 4.77 | 5.21 |
| $Cs_{máx}$ (µg/ml) | 0.29 | 0.63 | - |
| $T_{máx}$ (horas) | 3.23 | 2.38 | - |
| $Cp_0$ | - | - | 3.87 |

AUC = área bajo la curva por integral trapezoidal; AUMC = área bajo la curva – momento; α y β = constantes de distribución, y posdistribución respectivamente; A = extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución; B = extrapolación a cero de la fase de posdistribución; $T_{1/2}$ α = vida media de distribución; $T_{1/2}$ β = vida media de la fase de posdistribución; RT (h) = tiempo de retención; $Cp_0$ = concentración máxima plasmática extrapolada al momento cero; $T_{máx}$ = tiempo en el que ocurre la concentración plasmática pico en la vía oral.
Biodisponibilidad = AUC oral/AUCiv × 100. Biodisponibilidad oral del AC × 100 = 25%. Biodisponibilidad oral de A × 100 = 20.00%.

## ❑ Efecto del ketoconazol en la absorción

Es un antimicótico de amplio espectro que actúa inhibiendo al esterol 14-alfa-desmetilasa, sistema enzimático dependiente del citocromo microsomal P-450, con lo que deteriora la biosíntesis de ergosterol de la membrana citoplasmática, y provoca la acumulación de 14-alfa-metilesterol que rompe las uniones estrechas de las cadenas acilo de los fosfolípidos, además de afectar las funciones de ciertos sistemas enzimáticos de membrana e inhibir el crecimiento.

Es un agente dibásico que contiene dos átomos de nitrógeno y cinco anillos azoles; es prácticamente insoluble en agua, excepto en pH, inferiores a tres. Su excreción es sobre todo biliar y, en niveles bajos, en orina. La absorción oral del ketoconazol es variable entre los individuos, dado que se requiere un medio ácido para su disolución; el alimento, los antiácidos, la cimetidina y la rifampicina dificultan su absorción. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Su penetración a tejidos es limitada; es efectivo en el tratamiento de la histoplasmosis en pulmón, hueso, piel y tejidos blandos; no penetra al LCR. Su metabolismo es hepático. La inducción del sistema enzimático de citocromo P-450 en el hígado acorta la vida media del ketoconazol, pero inhibe algunos de los sistemas enzimáticos y potencia los efectos de algunos fármacos.

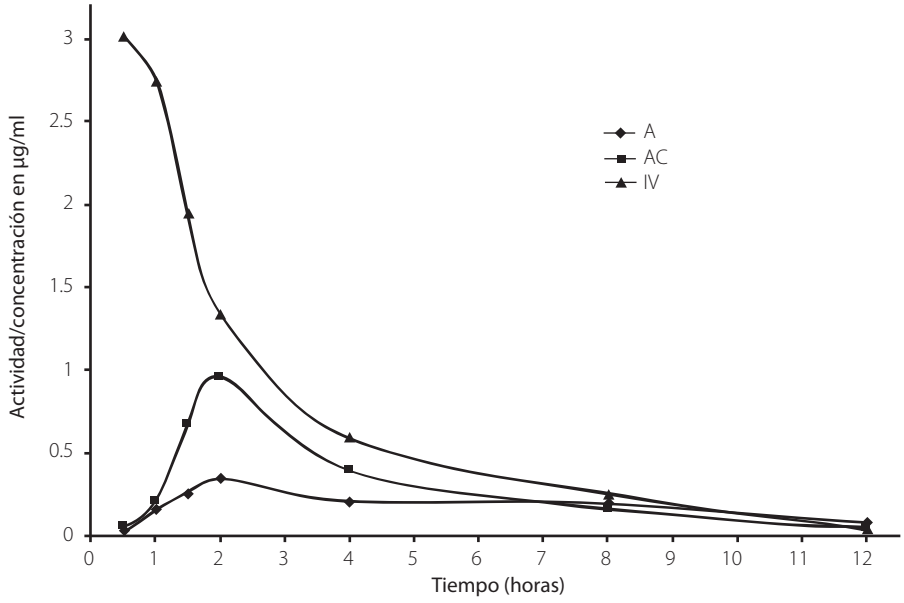



**Figura 10.9** Relación de actividad/concentración séricas (X ± DE) *vs* tiempo del grupo AC (amoxicilina trihidratada + capsaicina oral), del grupo A (amoxicilina oral, g/ml); ambos grupos dosificados a manera de bolo por depósito de la dosis directamente en el proventrículo mediante sonda rígida. Se presentan los resultados del grupo IV (amoxicilina endovenosa) en pollos.

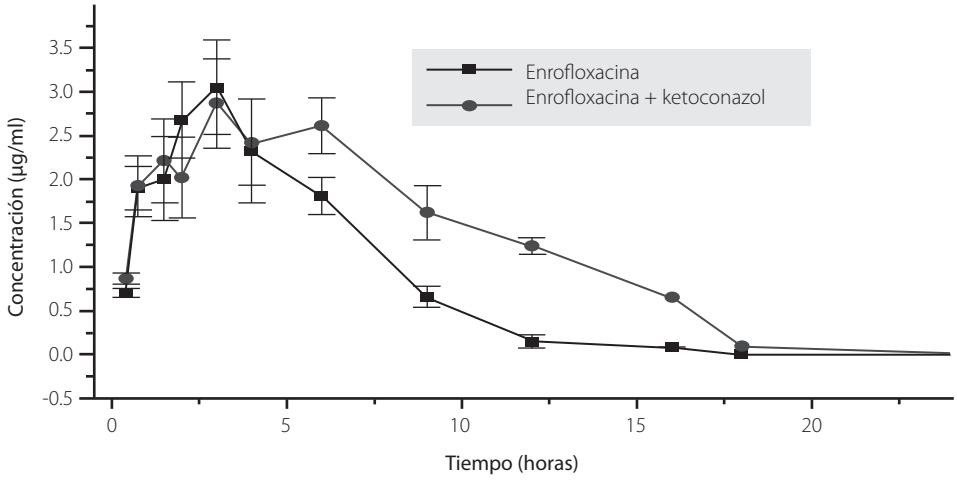



**Figura 10.10** Relación de concentraciones séricas *vs* tiempo de enrofloxacina-ketoconazol (grupo EK, 10 mg/kg) y enrofloxacina sola (grupo E, 10 mg/kg) en pollos por vía oral a manera de bolo por depósito de la dosis directamente en el proventrículo mediante sonda.

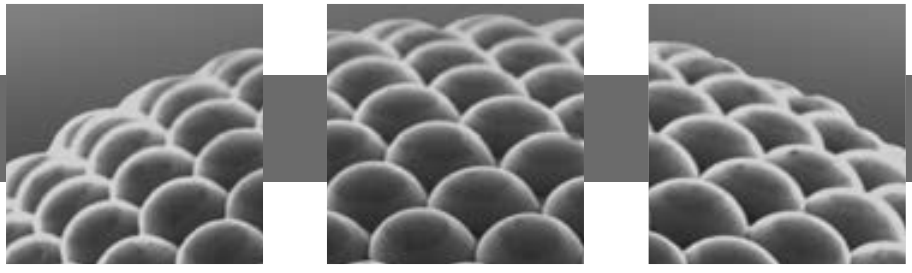
Se ha observado que el ketoconazol incrementa la $C_{máx}$ y la AUC de la ciclosporina entre 50-60%, sin afectar la $T_{máx}$. Las investigaciones realizadas documentan también que los porcentajes de absorción del verapamil (biodisponibilidad) aumentan con dosis bajas de ketoconazol, quizá por la inhibición de la P-glicoproteína a nivel entérico.

Al administrar de manera conjunta ketoconazol y saquinavir se incrementan hasta tres veces las concentraciones plasmáticas del saquinavir, sin que se vean afectados los parámetros farmacocinéticos del ketoconazol. Asimismo, se ha percibido un aumento en la biodisponibilidad del K02 (fármaco antiparasitario y anticancerígeno), inhibiendo la CYP3A/P-gp que actúa como barrera de absorción para algunos fármacos en el intestino delgado.

## ❑ Enrofloxacina 10% solución oral con y sin ketoconazol

En la **figura 10.10** se presentan los promedios ± DE de las concentraciones plasmáticas de enrofloxacina sola y enrofloxacina + ketoconazol. La adición de este último a la enrofloxacina eleva en 155% el valor de AUC y en un 217% el de AUMC, en comparación a lo logrado con la enrofloxacina sola. Es necesario evaluar si este efecto puede ser mejorado con dosis adicionales de ketoconazol.

Capítulo 11



# Residuos de fármacos en pollo, gallina y huevo

## Introducción

En la industria avícola se utiliza una gran variedad de productos que incluyen vacunas, antimicrobianos, desparasitantes, analgésicos, expectorantes, desinfectantes, vitaminas, etc. Todos estos productos farmacológicos son usados para prevenir o curar enfermedades que se presentan con frecuencia y de manera cíclica. No es necesario el uso de productos hormonales en las aves comerciales debido a que tienen un crecimiento muy regido, en su mayoría, por factores genéticos y ambientales. Además, la aplicación de hormonas para mejorar la producción incrementaría los costos de operación y sería poco rentable. Desde el punto de vista farmacológico, la aplicación de medicamentos con fines preventivos, a dosis menores a la terapéutica, es una práctica cuestionable en la mayoría de las situaciones. No obstante, es innegable el beneficio resultante del uso de anticoccidianos o de bacitracina para el control de las clostridiasis. En todo caso, la reducción de dosis no modifica el tiempo de retiro.

Casi siempre los tratamientos preventivos con antimicrobianos son aplicados durante periodos de estrés, por ejemplo después de traslados, cambio de instalaciones o de dieta, cuando el ave está inmunodeprimida por otras enfermedades y, por ende, está más susceptible a las infecciones bacterianas. A menudo se da por un hecho la obligación de evitar un brote de una afección más grave, pero a pesar del énfasis en NO emplear antimicrobianos con fines preventivos empíricos, en México la producción avícola aún depende, en buen grado, del uso de este tipo de fármacos, sobre todo porque las medidas de bioseguridad son, en su mayoría, deficientes.

Está demostrado que el mal uso de medicamentos puede generar bacterias resistentes tanto en los animales como en el ser humano y que las dosis subterapéuticas ayudan en este proceso, por lo que el médico debe evitar, en lo posible, usar sustancias con fines "preventivos" (dosis bajas) y aplicarlos sólo para efectos curativos (dosis terapéuticas).

Una vez concluido cualquier tratamiento, los compuestos encontrados en tejidos o huevo corresponden a los residuos, que es posible detectarlos por diferentes técnicas, las cuales van desde las más sencillas como los métodos microbiológicos en placa, hasta los más complejos y exactos como la cromatografía en sus diversas presentaciones (líquidos, gases, masas, etc.), o mediante pruebas comerciales basadas en pruebas de inmunoadsorbencia ligada a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). La técnica y sensibilidad del análisis escogida depende del producto a examinar.

A través de los años se han establecido reglamentos que regulan el manejo de ciertos fármacos, para evitar que aparezcan sus restos en productos y tejidos animales, así como las cantidades determinadas para consumo del ser humano sin que le provoquen daño alguno. En conjunto, el objetivo es que los productos de origen animal provenientes de aves que han recibido diferentes tipos de tratamiento sean inocuos y, para ello, deben encontrarse por debajo de los límites máximos de residuos permitidos por diferentes organismos regulatorios, de manera principal el *Codex alimentarius* de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La presencia de restos de medicamentos en tejidos animales a concentraciones mayores a las aceptadas es, entre otras causas, por:

- Desconocimiento de la farmacología del producto.
- No seguir las instrucciones de dosificación de fabricantes éticos, o manejar las instrucciones del fabricante no ético.
- No respetar el tiempo especificado o continuar un lapso menor de retiro propuesto por un laboratorio no ético; por ejemplo: el toltrazuril tiene un periodo de retiro recomendado por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA, por sus siglas en inglés) de 18 días. En Latinoamérica se encuentran productos de este laboratorio con tiempos de retiro de tan sólo cinco y seis días.
- Uso de medicamentos para los cuales aún no están establecidos los tiempos de retiro.
- Medicación a dosis mayores o por lapsos mayores a los especificados de ciertos fármacos.
- Combinación de varios medicamentos sin control.
- Utilización de principios activos prohibidos.

- Adopción del tiempo de retiro de uno a todos los preparados que pueden contener distintos vehículos.

## ❑ Consideraciones farmacológicas

El intervalo de dosificación es determinado con base en las concentraciones terapéuticas requeridas y alcanzadas por un fármaco y por el lapso que permanecen dichas concentraciones en el organismo. La farmacocinética pretende definir y cuantificar los efectos de un medicamento en el tiempo, tarea a veces muy compleja por todos los posibles destinos de una sustancia en el cuerpo.

Para establecer el momento de retiro o tiempo de eliminación toma especial importancia el valor de la vida media de éste ($T_{1/2}$ β). Al multiplicar por 10 el valor de este parámetro el resultado es una eliminación del 99.99%. Esto corresponde a 50% del retiro del fármaco en la primera vida media, 75% en la segunda, 87.5% en la tercera, etc., lo cual se relaciona con un proceso de eliminación de primer orden y esta forma sólo aplica para medicamentos que presenten dicho comportamiento farmacocinético, es decir, que conciernen a la cinética de "primer orden".

Es importante recordar que la vida media es un factor posible de prolongarse o acortarse, dependiendo de procesos patológicos, interacción con otros fármacos, etc.; en general, los valores de $T_{1/2}$ β se calculan con base en las concentraciones sanguíneas, las cuales son referentes para conocer la concentración en órganos y tejidos, pero no deben sustituir a los métodos analíticos que detectan la presencia de residuos en los tejidos. Si el veterinario no conoce el tiempo de eliminación de un medicamento puede tener una idea aproximada al multiplicar por 20 el valor de $T_{1/2}$ β.

Se puede ejemplificar al inyectar gentamicina a un pollo, el intervalo de dosificación lo debe determinar el nivel terapéutico para una bacteria (para aminoglicósidos es por lo menos 3 a 6 veces la concentración mínima inhibitoria *in vitro*); si se tienen concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 1.0 µg/ml para gentamicina, el efecto terapéutico tendrá una duración aproximada de 10 horas, si se toman como referencia los parámetros establecidos en la **figura 11.1.**

El punto terminal de retiro de rastro lo dará el nivel de residuo máximo tolerable (MRL, por sus siglas en inglés) que como se dijo con anterioridad se basa en percepciones objetivas "nivel de no efecto" (NOEL) y a menudo subjetivas, como la influencia de los medios y aranceles comerciales, del posible daño que ese medicamento pueda producir en el ser humano y, muy a menudo, en la disponibilidad de las técnicas analíticas confiables que permitan la identificación del fármaco y sus metabolitos en los productos derivados de la avicultura.

Cuantificar y definir los efectos de un medicamento en el tiempo es la pretensión de la farmacocinética, tarea en ocasiones muy compleja, si se consideran todos los posibles destinos de una sustancia en el organismo. En farmacocinética compartimental se simplifica al individuo en tres divisiones: el plasmático, el intersticial y el celular, y se utilizan modelos que permitan predecir la permanencia de un principio activo. La manera de lograr esto es a través del uso de regresiones de la relación de concentración plasmática contra tiempo (figura 11.1). Al realizar este procedimiento resultan tres pendientes: α (para la fase de distribución), β (para la etapa posterapéutica en

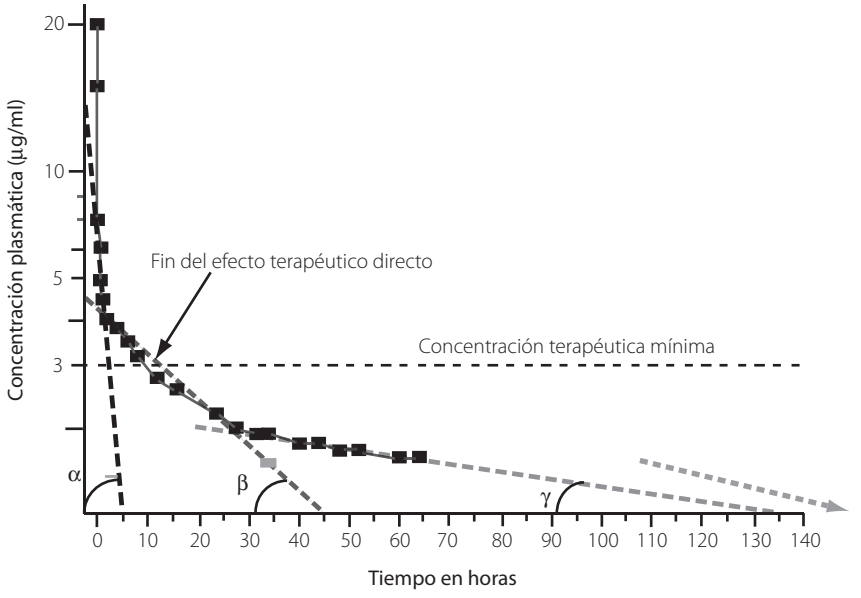



**Figura 11.1** Relación de concentraciones plasmática *vs* tiempo para gentamicina ejemplificando sus tres fases de eliminación.

concentraciones que fluctúan en general por debajo de 10 µg/ml para la gentamicina) y el ciclo γ (gamma) que se refiere a la eliminación de residuos y que en el caso de los aminoglicósidos es muy prolongada. El valor de los ángulos es la tangente.

Mediante el análisis de las fases α, β y γ es posible predecir la permanencia de una molécula en el organismo en sus diferentes periodos. Se puede realizar de manera gráfica si se extienden las líneas al punto de concentración buscada o mediante la ecuación:

$$\text{Vida media} = 0.693/\text{pendiente } (\alpha, \beta \text{ o } \gamma)$$

en la que 0.693 es el logN de 2, constante necesaria para obtener el valor de la vida media si se le define como el tiempo necesario para reducir a la mitad cualquier concentración en el plasma. Basándose en lo observado en las regresiones de la **figura 11.1**, la eliminación de primer orden se puede expresar como:

$$\text{Log } C = C(0)^{-kt}$$

Donde C = concentración

C(0) = concentración en el tiempo cero por extrapolación de la línea recta de regresión

k = α, β o γ

t = tiempo

Existe la posibilidad de sustraerle los logaritmos a esta fórmula al incluir los antilogaritmos en ambos lados de la ecuación y se tendrá:

$$C = C(0) \cdot e^{-kt}$$

o con otros símbolos:

$$\text{Concen T} = (\text{Concen I})e^{-\,(0.693/\text{vida media})\,(T)}$$

Concen T = concentración en un tiempo dado

Concen I = concentración inicial

Después de investigar la farmacocinética de un producto, la fórmula permite predecir la cantidad de medicamento que se tendrá en un tiempo determinado. Por ejemplo, para el caso de la inyección de gentamicina a pollos son considerados niveles sanguíneos iniciales de 10 µg/ml y a la gentamicina con un valor promedio de la $T_{1/2}$ β de 2 horas, la concentración de este medicamento después de 24 horas será:

$$\text{Concen T} = (10\ \mu g/ml)e^{-(0.693/2)\,24}$$

Donde,

$\text{Concen T} = (10)e^{-8.316}$

Concen T = 0.002 µg/ml

No obstante, la gentamicina tiene una vida media de eliminación más larga en la fase γ por lo menos de 30 horas, dado que se fija a los riñones y se libera de manera lenta al torrente sanguíneo. En ese caso, la eliminación de 1µg/ml de esta sustancia, al cabo de 24 días, equivaldría a:

$$\text{Concen T} = (1\ \mu g/ml) \cdot e^{-\,(0.693/30)\,24}$$

$$\text{Concen T} = (1\ \mu g/ml) \cdot e^{-\,(0.693/30)\,(24 \times 24)}$$

Concen T = 0.0016 µg de gentamicina/ml de sangre

Esta fórmula permite realizar cinéticas de eliminación hística o bien recurrir al simple procedimiento de reducción exponencial de la concentración de manera que un medicamento que inicia con una concentración plasmática de 10 µg/ml, llegará a 0.0097 µg/ml en 10 $T_{1/2}$ β (o sea en 20 horas). O bien, la cantidad de residuos de gentamicina encontrados en un animal con su función renal íntegra, después de 10 veces 30 horas (12.5 días) y si la eliminación inició con una concentración en sangre de 1 µg/ml (por ejemplo, al final de un tratamiento) será de 0.00097µg/ml, o bien 97 ng/ml.

Por otro lado, la vida media está relacionada por lo menos con otras dos variables farmacocinéticas; el volumen de distribución ($Vd_{AUC}$) y la depuración ($Cl_B$), de la siguiente manera:

$$\text{Vida media} = (0.693) \times Vd_{AUC}/Cl_B$$
$$Cl_B = Vd_{AUC} \times \alpha, \beta \text{ o } \gamma$$

en la que,

$Cl_B$ = Depuración de la sangre de un fármaco en la fase de distribución ($\alpha$), en la de distribución-eliminación ($\beta$) o en la fase $\gamma$

$Vd_{AUC}$ = Volumen de distribución área

La utilidad de visualizar la vida media como función del $Vd_{AUC}$ y de $Cl_B$ es que estas dos variables reflejan el estado fisiológico del animal; por ejemplo, una función renal disminuida reducirá la tasa de $Cl_B$ y retardará la eliminación del medicamento con aumento en su vida media. Entonces, se reducirán los valores tangenciales de $\alpha$, $\beta$ e incluso $\gamma$, el tiempo de eliminación será mayor. Es conocido que la vida media de los aminoglicósidos incrementa en animales febriles con toxemia. En estos casos, para establecer el periodo de retiro dentro de los límites aceptados en la literatura (0.1 ppm en músculo), se puede multiplicar por dos el tiempo de retiro de un animal sano, esto es considerar 20 vidas medias y no sólo 10.

### *Limitantes*

Existen algunas consideraciones a ponderar antes de tomar esta fórmula como predictiva absoluta:

- Los valores sólo hablan de la sangre, aunque si bien ésta es una variable que indica con suficiente certeza la concentración en otros órganos y tejidos, no debe considerarse como sustituto de técnicas analíticas tisulares. Es más bien un instrumento útil para el manejo de medicamentos en la clínica cotidiana y para realizar estudios de residualidad a partir de tiempos congruentes de eliminación de los fármacos.
- Los fármacos son aplicados en enfermos, sin embargo los valores calculados toman en cuenta un animal sano, en los que están modificadas las variables cinéticas, en su mayoría. Por eso al comparar varios estudios cinéticos con el fin de obtener el tiempo de retiro, es indispensable utilizar los valores de vida media más prolongados.

Cada marca comercial de un medicamento dado muestra diferencias cinéticas significativas con respecto a otro, en apariencia similar (distinta bioequivalencia). Los vehículos son clave para modificar la farmacocinética de los preparados, aun cuando son administrados por vía oral.

Esta fórmula sólo aplica a medicamentos que tienen una cinética de "primer orden". Si la farmacocinética de un medicamento es de "orden cero", que tienen una clara tendencia a acumularse en el organismo con cada dosis, entonces estos razonamientos pueden utilizarse sólo para la última fase de distribución-eliminación, si el número de dosificaciones está bien especificado. La tendencia acumulativa de un fármaco de orden cero cambia en cada dosis los tres ángulos ($\alpha$, $\beta$ y $\gamma$) y modifica en cada una de éstas el tiempo de eliminación de residuos. Es factible que algunos medicamentos

tengan comportamiento de cinética de orden cero en presencia de lesión renal, hepática, en septicemia o alguna otra enfermedad, lo que aumenta la vida media.

No es permitido extrapolar datos de eliminación de residuos a partir de un sitio de aplicación, con respecto de otro. En estos casos habrá diferencias por perfusión del tejido, presencia de barreras especiales, alteración del tránsito gastrointestinal, metabolismo de primer paso, etcétera.

Para determinar el tiempo de retiro de un fármaco es indispensable hacer una consideración adicional: la degradabilidad del agente en el ambiente al ser excretado. Por ejemplo, es sabido que las sulfonamidas son estables y la presencia de unas cuantas partes por millón en el alimento puede dar como resultado su detección en los tejidos animales por más tiempo del calculado, dadas las consideraciones hechas, en virtud del reciclaje de la cama.

A continuación vale la pena resaltar algunos conceptos relacionados con la inocuidad alimentaria.

### *Tiempo de retiro*

Periodo transcurrido entre la última medicación y la hora de sacrificio o postura de huevo. Aunque parece de sobra decirlo, cada día de tiempo de retiro son 24 horas completas a partir de la última vez que el ave recibió el medicamento. Por ejemplo el día de sacrificio de un ave que recibió un medicamento con cinco días de tiempo de retiro y la medicación fue suspendida a las 7:00 a.m. de un viernes, será el miércoles siguiente a las 7:00 a.m. Esta cuenta simple a menudo es sustituida con el argumento equivocado de que fue cancelada la medicación el viernes y los animales estarán listos para el martes, con lo cual el productor ahorrará dinero por concepto de alimento y manejo.

En condiciones ideales y con preparados éticos, el tiempo de retiro se encontrará como parte esencial de las instrucciones de la etiqueta. En caso de que el uso conjunto de un producto con otros elementos de la dieta u otros medicamentos altere el tiempo de retiro, deberá señalarse en la etiqueta. El lapso de eliminación de un preparado no siempre coincide con el de otro preparado similar, dado que el vehículo utilizado puede alterar de modo notable este dato. Cada compañía farmacéutica debe establecer su tiempo de retiro y apegarse lo más posible a estándares internacionales.

La presencia de residuos puede violar leyes locales o nacionales a los cuales se planea exportar los productos de origen animal, lo que traerá como consecuencia decomisos, pérdidas económicas y probables efectos nocivos en el consumidor final (el hombre). Es evidente el descuido en la determinación del tiempo de retiro no sólo desprestigia al laboratorio, sino a toda la industria avícola.

Factores como el preparado farmacéutico, la vía de administración utilizada, especie y estado de salud del animal medicado determinan el tiempo de eliminación del fármaco.

### *NOEL*

Los tiempos de retiro son establecidos a partir de la premisa de que un fármaco y sus metabolitos resultan inocuos cuando se ingieren a ciertas concentraciones. Esto fue deducido después de una se-

cuencia de experimentos y datos de laboratorio para determinar el denominado NOEL que incluyen múltiples pruebas como:

- Estudios de teratogenicidad, embriotoxicidad y alteración de la conducta sexual en dos o más especies de roedores y por varias generaciones.
- Estudios de mutagenicidad (generalmente en Salmonella sp), genotoxicidad y en ocasiones de carcinogenicidad.
- Estudios de toxicidad aguda, crónica y subcrónica de diferentes especies, con énfasis en médula ósea, serie hemática, toxicidad hepática y renal.
- Estudios de impacto sobre la microflora gastrointestinal (GI).

### *ADI*

Se refiere a la cantidad de medicamento y metabolitos que administrados todos los días a varias especies por largos periodos NO induce cambio alguno (NOEL), entonces es necesario aplicar la siguiente fórmula de seguridad para obtener la ingesta diaria admisible (ADI por sus siglas en inglés):

$$\text{ADI} = \text{NOEL } (\mu g/kg) \times 60 \text{ kg de peso} / 100$$

Como se puede apreciar, el valor del NOEL es multiplicado por una cantidad que supondría es el peso promedio de la población y se le divide entre 100, como un factor de seguridad adicional.

Ejemplo: si el valor de NOEL fue de 50 µg/kg, entonces

$\text{ADI} = 50 \times 60 / 100$

ADI = 30 µg/individuo

A su vez este valor de 30 µg deberá repartirse en la siguiente dieta "básica". Exagerada para el 99.9% de la población mundial. Los componentes de una dieta considerada como básica para la mayoría de la población mundial son:

300 g de carne
50 g de riñón
50 g de hígado
100 g de grasa
1 litro (kg) de leche
200 g de huevo

Esto equivale a 1 700 g de alimento de origen animal por día.

### *MRL*

Significa cantidad máxima de residuos. Tanto el *Codex Alimentarius* como la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos son los encargados de uniformar la información obtenida en estudios

de NOEL y ADI para establecer el valor de la MRL. También son calculados con base en estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción como se mencionó con anterioridad. En otras palabras, la MRL debe ponderar si el fármaco no se encuentra en el sitio de inyección o si tiene una fase "g" que no fue tomado en cuenta o bien, si su eliminación es distinta en huevo que en carne.

Resulta pertinente señalar que el huevo que se pondrá al día siguiente de una medicación ya está virtualmente formado, es poco probable que represente un problema de residuos. Es difícil que el fármaco y los metabolitos logren difundirse a través del cascarón. Por el contrario, el huevo apenas ovulado y otros en formación, sí pueden resultar contaminados porque no tienen la barrera del cascarón. En ellos pueden detectarse residuos 4 o 5 días después de la medicación. Así que para establecer el tiempo de retiro de un medicamento en huevo es fundamental realizar colectas del producto de por lo menos una semana.

La MRL permitida para un producto "X" con una ADI de 30 µg/individuo en carne de pollo se calcularía de la siguiente forma:

30 µg/individuo – 1.7 kg de comida de origen animal
X – 300 g de carne de pollo
X = 5.2 µg en 300 g de carne de pollo o bien 17.33 µg/kg de carne de pollo

En la mayoría de los casos esta cifra es redondeada al número inferior, *v.gr.,* 17 µg/kg (que es lo mismo que 17 ng/g de tejido), es decir 15 ppm o bien 0.015 ppm.

Debe contar el fabricante del fármaco original con la técnica analítica para detectar este tipo de cantidades, a fin de establecer el tiempo de retiro de su preparado. Esto es posible con técnicas que las autoridades de un país puedan reproducir con relativa sencillez para la vigilancia epidemiológica del fármaco en cuestión.

Resulta necesario hacer un paréntesis para revisar la percepción de los autores acerca de la vigilancia y establecimiento de tiempos de retiro en diferentes partes del mundo.

Si bien es cierto que el establecimiento de la normativa expuesta de manera breve en los párrafos anteriores garantiza que veterinarios, zootecnistas y productores ofrezcan un producto de alta calidad al consumidor y que organismos como el *Codex Alimentarius*, la Comunidad Europea, la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos y diversas organizaciones en países como Japón, Países Árabes, etc., trabajen para vigilar que se comercialicen productos de calidad y pureza, únicos en la historia de la humanidad, también es cierto que las MRL pueden convertirse en barreras arancelarias disfrazadas.

No es congruente que las limitaciones al cigarro y tabaco en general sean mínimas cuando su consumo está ligado al 38% de los cánceres reportados en el mundo y se estima una mortalidad anual de 40 000 000 de seres humanos por esta causa. En contraste, no se ha informado de la muerte de un sólo ser humano causada por la ingesta de residuos en productos de origen no animal.

La comunidad internacional se escandaliza si una importación de carne de pollo contiene partes por trillón de metabolito AOZ de furazolidona, supuesto carcinogénico por vía intraperitoneal, a dosis de cientos de miles de veces superiores a las que se llegan a encontrar como residuos. Pero

no califica con la misma intensidad a un sin fin de actividades contaminantes generadas por el ser humano en su quehacer industrial. El hambre-desnutrición mata a 50 millones de seres humanos al año y no creemos que si fuese posible, protestaran por el pollo que consumen contenga "partes por trillón" de AOZ, que en proporción realista no ha generado evidencias de que sea genotóxico [Auró A, Sumano LH (2002), Klee *et al*. (2000), Gracia J, Sumano LH (2005)].

Existen bases de datos donde están establecidos tanto los MRL, como los ADI y cuando proceden los tiempos de retiro. Con el fin de facilitar el acceso a la información se presentan los datos más importantes encontrados a la fecha de cada fármaco, con la aclaración que esta publicación no pretende servir como una referencia oficial y sólo debe tomarse como base para profundizar más en el tema, las páginas WEB de la FDA-CVM, EMEA y *Codex Alimentarius*. En el **cuadro 11.1** están los tiempos de retiro establecidos para algunos fármacos de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés).

Una vez concluido el tiempo de retiro debe vigilarse y comprobarse que los tejidos animales no contengan más residuos de los establecidos. En el **cuadro 11.2** se mencionan los MRL para los principales compuestos utilizados en aves.

### *Problemática del manejo de residuos en avicultura*

El estado actual del manejo de medicamentos para la avicultura presenta muchos puntos débiles; a continuación son ejemplificados algunos de ellos.

*Uso empírico de medicamentos.* Es común el uso de antimicrobianos de amplio espectro cuando es desconocido el diagnóstico exacto de un padecimiento. Esto agota estas opciones en caso de infecciones graves y propicia el uso de antimicrobianos o combinaciones de ellos aún no caracterizados, refiriéndose al uso de residuos.

*Aceptación y publicación de información errónea.* Existen fuentes que son consultadas con frecuencia por los clínicos como son los prontuarios o listados de productos comerciales o los folletos de publicidad expedidos por algunos laboratorios. El médico debe ser capaz de distinguir la información verídica de la generada para efectos de competencia en la venta de algún preparado. Esto sólo se logra con base en un conocimiento del comportamiento farmacocinético del grupo farmacológico. Por ejemplo, si considera un tiempo de retiro de tres días para carne de una gentamicina inyectable, debe tenerse en cuenta, que es casi imposible lograr una eliminación total de residuos, dado que los aminoglicósidos (grupo al cual pertenece la gentamicina), presentan una fase de eliminación muy lenta, a veces de hasta un mes, por lo que tiempos de retiro menores resultan incongruentes.

*Incumplimiento de normas sanitarias.* Existen medicamentos que no deben usarse (p. ej.; cloranfenicol, carbadox), pero son usados en los animales ya que los productores consiguen sales puras en el mercado ilegal que tienen un costo muy bajo.

La tarea de vigilar los residuos y procurar un uso adecuado de los medicamentos en veterinaria es impostergable dados los retos que impone la comercialización global de productos de origen animal (POA). El productor y veterinario responsables deben estar preparados tanto para proveer o

**Cuadro 11.1 Tiempo de retiro establecido para algunos fármacos de acuerdo con la USP**

| Fármaco | Tiempo de retiro | Observaciones |
|---|---|---|
| Aclomida | 5 días | |
| Amoxicilina | 1-2 días | Pollos. Administrada en agua de bebida. No en productoras de huevo para consumo humano |
| | 1-5 días | Pavos. No en productoras de huevo para consumo humano |
| Apramicina en agua | 7 días | No usar en aves productoras de huevo para consumo humano |
| Amprolio | 0-5 días para carne<br>10 días para huevo | |
| Arsénicos: ácido arsanílico, arsanilato sódico, roxarsona | 5 días | |
| Bambermicina | 0 | |
| Carbasona | 5 días | |
| Caftiofur | 0-21 días | Pollos |
| Clopidol | 5-7 días | |
| Clortetraciclina en alimento | 1-7 días | |
| Decoquinato | 5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Diclazuril | 0-5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Difloxacina | 1 día | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Dimetridazol | 5 días | Pollos y pavos. No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Dinitolmida | 0 | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Enrofloxacina | 7 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Eritromicina | 3 días para carne;<br>6 días para huevo | |
| Espectinomicina | 5-21 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Estradiol | 42 días | |
| Estreptomicina inyectable | 30 días | |
| Flubendazol | 7 días | |
| Furaltadona | | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Gentamicina | 5 semanas (inyectable) | Pollos |
| | 9 semanas (inyectable) | Pavos |
| Halofuginona | 5 días<br>7 días | Pollos. No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Higromicina | 3 días | |
| Lasalocid | 0-5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Lincomicina | 0 | |
| Maduramicina | 0-5 días | |

*(continúa)*

**Cuadro 11.1** *(continuación)*

| Fármaco | Tiempo de retiro | Observaciones |
|---|---|---|
| Metrifonato | 1 día | |
| Metronidazol | | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Monensina | 0-3 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Narasina | 0-5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Neomicina | 0-14 días | |
| Nicarbazina | 4-9 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Nifursol | 5 días | Pavos. No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Nitromidasulfanitran y roxarsona | 5 días | |
| Novobiocina | 4 días | |
| Oxitetraciclina en agua | 7-22 días para carne;<br>1 día para huevo | |
| Penicilina G | 1 día | Administrada en agua de bebida. No en productoras de huevo para consumo humano |
| Robenidina | 5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Salinomicina | 0-5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Sarafloxacina | | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Semduramicina | | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Sulfadimidina/trimetoprim | 15 días | |
| Sulfadiazina/ormetoprim | 5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Sulfadiazina/trimetoprim | 5-14 días<br>3 días | Pollos. No usar en gallinas ponedoras.<br>Pavos |
| Sulfadimetoxina | 5 días | No usar en aves de más de 16 semanas de edad. Pollos y pavos |
| Sulfadimetoxina/ ormetoprim | 5 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Sulfadimidina | 10-15 días para carne | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Sulfanitran/aclomida | 5 días | |
| Sulfaquinolaxina | 10-14 días | |
| Sulfaquinolaxina/ trimetoprim | 7 días<br>9 días | Pollos. No debe usarse en aves productoras de huevo.<br>Pavos |
| Sulfato de estreptomicina | 4 días | |
| Sulfacloropirazina sódica | 4 días | |
| Tetraciclina clorhidrato | 4 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Tilosina | 0-5 días | |
| Toltrazuril | 8-14 días | No debe usarse en aves productoras de huevo |
| Virginiamicina | 0 días | |

Una vez que se ha respetado el tiempo de retiro debe vigilarse y comprobarse que los tejidos animales, no contengan más residuos de los establecidos. En el cuadro 11.2 se mencionan los LMR (MRL) para los principales compuestos utilizados en aves.

**Cuadro 11.2 Límites máximos de residuos de fármacos utilizados en aves de acuerdo al *Codex Alimentarius* y la Unión Europea**

| Fármaco | Residuo marcador | MRL | Tejidos |
|---|---|---|---|
| Albendazol | Albendazol | 100 µg/kg<br>100 µg/kg<br>5 000 µg/kg<br>5 000 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Aminosidina | Aminosidina | 500 µg/kg<br>1 500 µg/kg<br>1 500 µg/kg | Músculo<br>Hígado<br>Riñón |
| Amoxicilina | Amoxicilina | 50 µg/kg | Todos |
| Ampicilina | Ampicilina | 50 µg/kg | Todos |
| Apramicina | Apramicina | 150 µg/kg<br>420 µg/kg<br>70 µg/kg<br>200 µg/kg | Grasa<br>Hígado<br>Músculo<br>Piel |
| Azaperona | Azaperona | 50 µg/kg<br>50 µg/kg<br>50 µg/kg<br>100 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Bencilpenicilina | Bencilpenicilina | 50 µg/kg | Riñón, hígado, músculo |
| Carazolol | Carazolol | 5 µg/kg<br>5 µg/kg<br>30 µg/kg<br>30 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Cloranfenicol | Cloranfenicol | 10 µg/kg | Todos |
| Clortetraciclina,<br>tetraciclina,<br>oxitetraciclina | | 200 µg/kg<br>600 µg/kg<br>1 200 µg/kg<br>400 µg/kg | Músculo<br>Hígado<br>Riñón<br>Huevo |
| Cloxacilina | Cloxacilina | 300 µg/kg | Todos |
| Colistina | Colistina | 150 µg/kg<br>150 µg/kg<br>150 µg/kg<br>200 µg/kg<br>300 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado<br>Riñón<br>Huevos |
| Dapsona | Dapsona | 25 µg/kg | Todos |
| Danofloxacina | Danofloxacina | 200 µg/kg<br>100 µg/kg<br>400 µg/kg | Músculo<br>Piel más grasa<br>Hígado y riñón |
| Deltametrina | | 30 µg/kg<br>50 µg/kg<br>500 µg/kg | Huevo y músculo<br>Hígado y riñón<br>Grasa |
| Diclazuril | | 1 000 µg/kg<br>2 000 µg/kg<br>3 000 µg/kg<br>500 µg/kg | Grasa<br>Riñón<br>Hígado<br>Músculo |
| Dicloxacilina | Dicloxacilina | 300 µg/kg | Todos |

(*continúa*)

**Cuadro 11.2 Límites máximos de residuos de fármacos utilizados en aves de acuerdo al *Codex Alimentarius* y la Unión Europea** *(continuación)*

| Fármaco | Residuo marcador | MRL | Tejidos |
|---|---|---|---|
| Estreptomicina/ dihidroestreptomicina | Dihidroestroptomicina | 600 µg/kg<br>1 000 µg/kg | Músculo, hígado y grasa<br>Riñón |
| Dimetridazol | Dimetridazol | 10 µg/kg | Todos |
| Difloxacina | Difloxacina | 300 µg/kg<br>400 µg/kg<br>1 900 µg/kg<br>600 µg/kg | Músculo<br>Piel más grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Doxiciclina | Doxiciclina | 100 µg/kg<br>300 µg/kg<br>300 µg/kg<br>600 µg/kg | Músculo<br>Piel más grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Enrofloxacina | Suma de enrofloxacina y ciprofloxacina | 100 µg/kg<br>100 µg/kg<br>200 µg/kg<br>300 µg/kg | Músculo<br>Piel más grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Espectinomicina | Espectinomicina | 500 µg/kg<br>2 mg/kg<br>5 mg/kg | Músculo<br>Huevo, grasa, hígado |
| Espiramicina | Suma de espiramicina y neoespiramicina | 200 µg/kg<br>300 µg/kg<br>600 µg/kg<br>800 µg/kg | Músculo<br>Piel más grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Estreptomicina | Estreptomicina | 500 µg/kg<br>1 000 µg/kg | Todos<br>Riñón |
| Febantel | Febantel | 10 µg/kg<br>10 µg/kg<br>1 000 µg/kg<br>10 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Febendazol | Febendazol | 10 µg/kg<br>10 µg/kg<br>1 000 µg/kg<br>10 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Flubendazol | | 200 µg/kg<br>500 µg/kg<br>400 µg/kg | Músculo<br>Hígado<br>Huevo |
| Flumequina | Flumequina | 500 µg/kg<br>1 000 µg/kg<br>3 000 µg/kg | Músculo e hígado<br>Grasa<br>Riñón |
| Levamisol | Lavamisol | 10 µg/kg<br>100 µg/kg | Músculo, grasa, riñón<br>Hígado |
| Lincomicina | | 400 µg/kg<br>200 µg/kg<br>500 µg/kg | Piel más grasa<br>Músculo<br>Hígado y riñón |
| Monensina | Monensina | 50 µg/kg | Todos |
| Neomicina | Neomicina | 500 µg/kg<br>10 µg/kg | Huevo, hígado, grasa, músculo<br>Riñón |

*(continúa)*

| Fármaco | Residuo marcador | MRL | Tejidos |
|---|---|---|---|
| Netobimina | Albendazol y sus metabolitos | 100 µg/kg | Músculo |
| Nicarbazina | | 100 µg/kg<br>5 000 µg/kg<br>5 000 µg/kg<br>200 µg/kg | Grasa<br>Hígado<br>Riñón<br>Todos |
| Nitrofuranos | Nitrofuranos | 5 µg/kg | Todos |
| Oxacilina | Oxacilina | 300 µg/kg | Todos |
| Oxitetraciclina | Suma de medicamento base y sus 4-epímeros | 100 µg/kg<br>300 µg/kg<br>600 µg/kg<br>200 µg/kg | Músculo<br>Hígado<br>Riñón<br>Huevo |
| Oxfendazol | Oxfendazol | 10 µg/kg<br>10 µg/kg<br>1000 µg/kg<br>10 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Ronidazol | Ronidazol | 2 µg/kg | Todos |
| Sarafloxacina | Sarafloxacina | 10 µg/kg<br>20 µg/kg<br>80 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado y riñón |
| Sulfadimidinas | Sulfadimidinas | 100 µg/kg | Todos |
| Sulfonamidas | Sulfonamidas | 100 µg/kg | Todos |
| Tetraciclina | Suma de medicamento base y sus 4-epímeros | 100 µg/kg<br>300 µg/kg<br>600 µg/kg<br>200 µg/kg | Músculo<br>Hígado<br>Riñón<br>Huevo |
| Tiamulina | Tiamulina | 50 µg/kg<br>50 µg/kg<br>260 µg/kg | Músculo<br>Grasa<br>Hígado |
| Tianfenicol | Tianfenicol | 50 µg/kg | Todos |
| Tilmicosina | Tilmicosina | 75 µg/kg<br>75 µg/kg<br>1 000 µg/kg<br>250 µg/kg | Músculo<br>Piel más grasa<br>Hígado<br>Riñón |
| Tilosina | Tilosina A | 100 µg/kg | Todos |
| Trimetoprim | Trimetoprim | 50 µg/kg | Todos |
| Toltrazuril | Toltrazuril sulfona | 100 µg/kg<br>200 µg/kg<br>600 µg/kg<br>400 µg/kg | Músculo<br>Piel más grasa<br>Hígado<br>Riñón |

exportar productos que cumplan con las normas internacionales y constatar que lo que se importa no contengan residuos de fármacos. Para ello son necesarias las siguientes medidas:

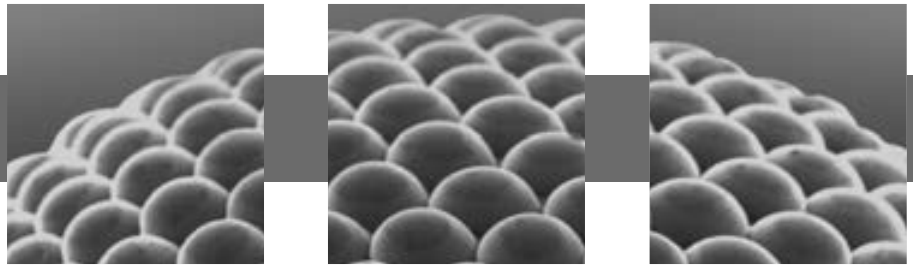
- Establecer la MRL conforme a las tendencias internacionales de todos los medicamentos y sustancias utilizadas en veterinaria, así como en agricultura.
- Determinar los periodos de retiro que dependen del principio activo y vehículo, forma

farmacéutica, vía de administración a dosis, especie-padecimiento (pues la cinética es modificada con ciertas patologías).

- Creación de centros independientes de constatación de residuos que cuenten con la tecnología y personal capacitado para la detección, de acuerdo con las exigencias de las principales agencias internacionales.
- Consejos para el uso de medicamentos en la terapéutica aviar:
  - Use los medicamentos sólo en las especies animales indicadas en la etiqueta; si son usados en otras especies podría causar reacciones adversas y pérdidas económicas por posibles muertes animales.
  - Emplee la dosis y vía de administración adecuada para la especie y talla del animal al ser tratado; sobredosificar causaría residuos ilegales.
  - Calcule el tiempo de retiro del medicamento a partir de la última administración del fármaco.

En caso de administrar un medicamento por vía parenteral seleccione el tamaño adecuado de aguja y el sitio de aplicación con cautela; las inyecciones pueden dañar el conducto del ave.

Capítulo 12



# Bases farmacológicas del tratamiento del estrés calórico en aves

## Introducción

Hoy en día el pollo se selecciona para obtener líneas de rápido crecimiento y mayor producción con eficiencia alimenticia, dejando a un lado consideraciones no económicas de primera instancia como la cantidad de sangre que fluye por sus pulmones y otros órganos. Esto, entre otros problemas, genera animales con fácil tendencia a la hipoxemia y, por consecuencia, que desarrollan un rápido síndrome de hipertensión pulmonar facilitado por vasoconstricción, misma que va a tratar de mejorar la perfusión tisular y la ineficiente relación ventilación/perfusión pulmonar. Además, por sus características anatomofisiológicas las aves son muy susceptibles a la deshidratación, principal causa de muerte durante el estrés calórico.

El elevado metabolismo basal, el bajo peso corporal y la gran pérdida de líquidos vía heces fecales, hacen de esta especie un grupo biológico muy sensible. De hecho, las aves comerciales su-

fren los efectos de la pérdida de electrólitos y de líquidos después de cuadros de calor relativamente moderados que otras especies animales logran compensar.

En muchos lugares de Latinoamérica las temperaturas promedio varían de 25 a 45°C durante el día y no es extraño que las temperaturas constantes en las casetas vayan de 30 a 32°C o más. Esta última es la temperatura límite a partir de la cual se genera el denominado estrés calórico en aves comerciales. Se ha estimado que el estrés calórico es la principal causa de pérdidas económicas en la producción avícola en países tropicales. La combinación de temperatura elevada con humedad relativa alta resulta aún más devastadora para la parvada que la simple elevación de la temperatura ambiental.

Si la temperatura supera los 35°C se puede notar un aumento en la mortalidad; además, provoca una disminución en la ganancia de peso, eleva el índice de conversión de alimento, se acentúan los brotes de diversas enfermedades por reducción de la actividad inmune, baja la fertilidad, reduce la producción de huevo y se generan otros problemas que causan efectos negativos en la economía de la granja, tales como la pérdida de la masa muscular.

Las aves disponen de diversos mecanismos o sistemas de regulación que salvaguardan el mantenimiento de la isotermia. Tienen terminaciones nerviosas en la piel sensibles al frío o al calor así como al aumento de la temperatura de la sangre. El centro de la termorregulación está en el diencéfalo que envía señales a músculos, hipófisis, tiroides, riego sanguíneo subcutáneo y actividad respiratoria para mantener la homeostasis en el organismo del ave.

Durante el estrés calórico, además de la obvia hiperventilación de las aves, que se incrementa de 25 hasta 250 respiraciones por minuto para disipar calor, las aves disminuyen su movilidad casi a cero para reducir la generación de este. Si las paredes de la caseta son un poco más frías se acercan a ellas y se postran separando las alas para mejorar la circulación de aire, esto para disminuir el efecto de aislamiento que éstas generan. Hay redistribución de la sangre de órganos internos a la piel para tratar de disipar calor.

No obstante, como la hiperventilación requiere más actividad muscular, aumentan el gasto y los requerimientos energéticos, pero para disminuir el calor metabólico el ave consume menos alimento, lo que se traduce en la reducción de las variables productivas ya señaladas. Se estima una pérdida de 540 calorías por cada gramo de agua que se pierde vía ventilatoria durante el estrés calórico.

El efecto de la humedad relativa (HR) en la termorregulación y en el desarrollo de las aves depende directamente de la temperatura ambiental. Se han hecho estudios de crecimiento y consumo de alimento en aves a diferentes temperaturas que van de 28 a 35°C y de 40 a 70°C de HR. Se encontró que de 60 a 65°C de HR es el porcentaje de mayor consumo y crecimiento en aves de cuatro a ocho semanas, sin embargo, se ha observado que esto depende de la edad de las aves.

Cabe resaltar que en las aves la pérdida de calor no evaporativa tiene lugar en la piel descubierta y en el plumaje. La temperatura de la piel emplumada depende del flujo sanguíneo, pero la del plumaje no sólo requiere de la pérdida por irrigación, también es necesaria la disminución de calor de su superficie en la que influyen una serie de factores externos que involucran directamente a la HR y a la temperatura del ambiente. En los **cuadros 12.1** a **12.4** se muestra la influencia de la humedad y la temperatura sobre la temperatura cloacal en pollitos de una y cuatro semanas.

**Cuadro 12.1 Efecto de la temperatura y humedad sobre la temperatura cloacal en pollitos de una semana**

| | 30°C | 35°C | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tiempo** | **60% HR** | **35% HR** | **60% HR** | **85% HR** |
| 1 h | $41.57 \pm 0.14^{a, z}$ | $42.40 \pm 0.14^{a, x}$ | $42.02 \pm 0.09^{a, y}$ | $41.99 \pm 0.14^{a, y}$ |
| 4 h | $41.27 \pm 0.15^{ab, z}$ | $42.42 \pm 0.14^{a, x}$ | $41.81 \pm 0.16^{a, y}$ | $41.50 \pm 0.12^{bc, yz}$ |
| 8 h | $41.24 \pm 0.14^{ab, y}$ | $41.36 \pm 0.10^{b, y}$ | $42.18 \pm 0.15^{a, x}$ | $41.80 \pm 0.15^{ab, x}$ |
| 16 h | $40.88 \pm 0.10^{b, y}$ | $41.58 \pm 0.15^{b, x}$ | $41.79 \pm 0.14^{a, x}$ | $41.45 \pm 0.14^{bc, x}$ |
| 24 h | $41.28 \pm 0.17^{ab}$ | $41.42 \pm 0.14^{b}$ | $41.32 \pm 0.14^{b}$ | $41.17 \pm 0.12^{c}$ |
| Promedio | $41.25^{z}$ | $41.82^{x}$ | $41.82^{x}$ | $41.58^{y}$ |

[a-c] Diferencias estadísticas entre columnas
[x-z] Diferencias estadísticas entre filas

La hiperventilación genera en forma pasajera un aumento del pH inicial por aumento del bicarbonato (alcalosis respiratoria). El exceso de bicarbonato se intenta regular en riñones por aumento de su excreción, pero al excretar bicarbonato, la salida está acoplada a un ion cargado positivo y los iones que acompañan a la excreción del bicarbonato son el $K^+$ y el $Na^+$.

La hipopotasemia altera el balance hídrico y funcionamiento cardiaco, a pesar de que se intenta compensar este desbalance aumentando el consumo de agua, la compensación es relativa y de corta duración, peor aún si hay defectos en la disponibilidad del agua o ésta se encuentra caliente. Se ha demostrado también que se incrementa la concentración plasmática de aldosterona y, como se mencionó, se eleva la temperatura corporal. Además de estos cambios se eleva la creatinina y la aspartato-aminotransferasa, variables que indican daño renal y hepático. Las proteínas totales se disminuyen (albúmina) y hay destrucción muscular. Esto ha generado una importante línea de investigación para tratar de corregir los balances electrolítico y ácido-básico de las aves con estrés calórico, y es evidente que si el ave está en acidez metabólica, las vías metabólicas no serán eficientes y se reducirá la productividad.

**Cuadro 12.2 Efecto de la temperatura y humedad sobre la temperatura cloacal en pollos de 4 semanas**

| | 21°C | 35°C | | |
|---|---|---|---|---|
| **Tiempo** | **60% HR** | **35% HR** | **60% HR** | **85% HR** |
| 1 h | $40.87 \pm 0.28^{ab, c, z}$ | $41.86 \pm 0.16^{c, y}$ | $42.74 \pm 0.08^{ab, x}$ | $42.87 \pm 0.16^{a, x}$ |
| 4 h | $40.62 \pm 0.09^{b, z}$ | $42.29 \pm 0.28^{ab, y}$ | $42.52 \pm 0.18^{b, x}$ | $43.27 \pm 0.29^{a, x}$ |
| 8 h | $41.10 \pm 0.14^{a, z}$ | $41.83 \pm 0.22^{bc, y}$ | $42.45 \pm 0.19^{b, x}$ | $42.64 \pm 0.12^{a, x}$ |
| 16 h | $40.53 \pm 0.06^{c, z}$ | $41.79 \pm 0.29^{c, y}$ | $42.42 \pm 0.21^{b, x}$ | $42.15 \pm 0.10^{b, xy}$ |
| 24 h | $41.04 \pm 0.12^{c, z}$ | $42.63 \pm 0.14^{a, y}$ | $42.99 \pm 0.12^{a, xy}$ | $43.12 \pm 0.19^{a, x}$ |
| Promedio | $40.83^{z}$ | $42.07^{y}$ | $42.62^{x}$ | $42.81^{x}$ |

[a-c] Diferencias estadísticas entre columnas.
[x-z] Diferencias estadísticas entre filas.

**Cuadro 12.3 Efecto de la humedad sobre la temperatura cloacal en pollitos de 1 semana mantenido a 30°C**

| Tiempo | 35% HR | 60% HR | 85% HR |
|---|---|---|---|
| 1 h | $41.15 \pm 0.06^{ab}$ | $41.02 \pm 0.05^{a}$ | $41.11 \pm 0.10^{ab}$ |
| 4 h | $41.09 \pm 0.05^{bc, xy}$ | $40.98 \pm 0.04^{a, y}$ | $41.16 \pm 0.06^{ab, x}$ |
| 8 h | $41.03 \pm 0.06^{bc}$ | $41.06 \pm 0.06^{a}$ | $41.18 \pm 0.06^{ab}$ |
| 16 h | $40.97 \pm 0.07^{c, x}$ | $40.74 \pm 0.06^{b, y}$ | $41.07 \pm 0.07^{b, x}$ |
| 24 h | $41.26 \pm 0.07^{a, x}$ | $40.99 \pm 0.06^{a, y}$ | $41.19 \pm 0.07^{a, x}$ |
| Promedio | $41.10^{x}$ | $40.96^{y}$ | $41.14^{x}$ |

[a-c] Diferencias estadísticas entre columnas.
[x-z] Diferencias estadísticas entre filas.

El ambiente caliente altera la fisiología normal de las aves en muchas formas. En primer lugar, la temperatura corporal aumenta, a esto le sigue un incremento en la frecuencia respiratoria para tratar de enfriar el cuerpo. Las aves no tienen glándulas sudoríparas, por lo que la única forma de refrescarse es por hiperventilación y por la radiación corporal. Con el aumento de temperatura ambiental se elevan las concentraciones séricas de corticosteroides; si la temperatura sigue elevándose y llega a 40.5ºC o más, los niveles de corticosteroides caen y con ello en buena medida su capacidad adaptativa. Le siguen la caída de otros componentes de la sangre incluyendo sodio, calcio, fósforo, bicarbonato, glucosa, colesterol, magnesio y proteínas. En contraste, al inicio hay un incremento en los niveles de potasio en sangre debido, quizá, a la destrucción celular, pero al correr las horas hay pérdida de potasio corporal.

Se ha correlacionado con claridad que al incrementar la temperatura hay una caída del pH sanguíneo y una reducción en el suministro de oxígeno a los tejidos, tanto por redistribución del flujo sanguíneo a la piel como por la deshidratación. La pérdida de fluidos genera acidosis metabólica y esto afecta la función del sistema nervioso. Pronto hay insuficiencia renal y el corazón presenta

**Cuadro 12.4 Efecto de la humedad sobre la temperatura cloacal en pollos de 4 semanas mantenido a 30°C**

| | 30°C | | |
|---|---|---|---|
| Tiempo | 35% HR | 60% HR | 85% HR |
| 1 h | $41.44 \pm 0.10^{b}$ | $41.65 \pm 0.07^{a}$ | $41.47 \pm 0.10^{ab}$ |
| 4 h | $41.44 \pm 0.09^{ab}$ | $41.49 \pm 0.10^{bc}$ | $41.44 \pm 0.12^{ab}$ |
| 8 h | $41.34 \pm 0.07^{bc, xy}$ | $41.56 \pm 011^{ab, x}$ | $41.23 \pm 0.12^{b, y}$ |
| 16 h | $41.21 \pm 0.09^{c}$ | $41.27 \pm 0.12^{c}$ | $41.15 \pm 0.14^{b}$ |
| 24 h | $41.66 \pm 0.10^{a}$ | $41.67 \pm 0.12^{ab}$ | $41.59 \pm 0.14^{a}$ |
| Promedio | 41.42 | 41.53 | 41.40 |

[a-c] Diferencias estadísticas entre columnas.
[x-z] Diferencias estadísticas entre filas.

datos de insuficiencia, luego hay postración y muerte. Debido al aumento de temperatura, el nivel de calcio en sangre baja al igual que el bicarbonato y se afectan seriamente los sistemas de amortiguamiento de la sangre con lo que se acentúa la acidosis. Como se dijo, al inicio del estrés calórico, hay alcalosis respiratoria de corta duración por la hiperventilación pero después se instala la acidosis. El estrés calórico favorece infecciones respiratorias, tanto para la intensidad inspiratoria como por disminución de la respuesta inmune.

Otros aspectos a considerar en el estrés calórico son el aumento lógico de la osmolaridad extracelular y la disminución en la formación y el volumen de orina. Aunque el consumo de agua tiende a aumentarse por los electrólitos proporcionados en la dieta, el carácter hipertónico del fluido extracelular por el calor extremo y/o deshidratación hace que los riñones ya no produzca orina (falla renal) y que se baje el contenido de $Na^+$ en la orina en un intento del organismo por regresar el fluido extracelular a isotónico.

Si el calor continúa se acumulan cuerpos azoicos en plasma (urea, creatinina) y sobreviene la muerte por falla prerrenal. Es común en estos casos encontrar uratos visibles a la necropsia, tanto en riñones como en uréteres que se encuentran aumentados de tamaño, en hígado, mesenterios, sacos aéreos y peritoneo.

Aunque se ha estudiado la influencia de los electrólitos en el alimento y en el agua, así como en el crecimiento y rendimiento de aves comerciales (tanto en condiciones normales como de estrés calórico), su variación en la dieta y en el agua nos brinda información muy diversa en lo que se refiere a concentraciones basales ideales para las distintas etapas de la producción y durante el estrés. Al igual que en mamíferos, el problema complejo de los electrólitos en general puede circunscribirse a los siguientes:

| | |
|---|---|
| $Na^+$ | Sodio |
| $K^+$ | Potasio |
| $Cl^-$ | Cloro |
| $Ca^{++}$ | Calcio |
| $Mg^{++}$ | Magnesio |
| $NaHCO_3$ | Bicarbonato |

A $Na^+$, $K^+$ y $Cl^-$ se les conoce como iones fuertes. El $Na^+$ y el $K^+$ tienden a generar una reacción de alcalosis metabólica, mientras que el $Cl^-$ es acidogénico. Como es sabido, el $Na^+$ se encuentra en el espacio intersticial y plasmático (extracelular), mientras que el $K^+$ es un catión intracelular. Cuando hay un exceso de potasio (o de sodio) se requieren $Cl^-$ y $H_2O$ para eliminarlos vía renal; por lo tanto, un exceso de NaCl o KCl en la dieta genera un aumento reflejo en el consumo de agua. El impacto de una hipercloremia en el consumo de agua es mucho menor que una hiperpotasiemia o hiperkalemia.

El equilibrio acidobásico de la sangre se logra a través de los siguientes ácidos y bases:

**Ácidos:**

- Ácido carbónico ($H_2CO_3$:vía $CO_2 + H_2O$ por anhidrasa carbónica).
- Ácidos metabolizables como el acético y el láctico.

- Ácidos no metabolizables inorgánicos como el sulfúrico proveniente de la oxidación de metionina y listeína.

**Bases:**

- $NaHCO_3$ y otras que se absorben en la dieta o se forman con el metabolismo.

Las concentraciones séricas y tisulares de $Cl^-$ y $HCO_3^-$ varían inversamente. Si hay mucho $Na^+$, sube el cloro y baja el $HCO_3^-$. Si se complementa la dieta con $HCO_3^-$ (a partir de $NaHCO_3$) se abatirá el cloro (vía renal) y, con ello, la acidez. Es importante recordar que si se aumenta el $C^-$ plasmático se disminuye la excreción de $H^+$ y se abate la reabsorción renal de $HCO_3^-$. Un aumento de $K^+$ en plasma disminuye también la reabsorción renal del $HCO_3^-$. De lo anterior se perciben las siguientes tendencias:

- El contenido $K^+$ sigue al $H^+$ plasmático (o sea de manera inversa al pH). Así, si sube el $K^+$ baja el pH (hay que recordar que pH bajo es igual a más hidrogeniones que lo que hay en un pH alcalino). Por cada incremento de potasio de 1 mEq/L, disminuye el pH 0.1 unidades (aumentan los $H^+$).
- El contenido de $HCO_3^+$ sigue al contenido de $Na^+$ en plasma.
- A más $HCO_3^-$ menos cloro en plasma.

El sistema $HCO_3^-$ es el principal responsable del mantenimiento del pH sanguíneo apoyado en los aparatos pulmonar y renal. En aves, el cálculo del $HCO_3$ es:

- $HCO_3^- = \text{antilog } (pH = 6.09 + \log (0.0282 \times pCO_2))$.

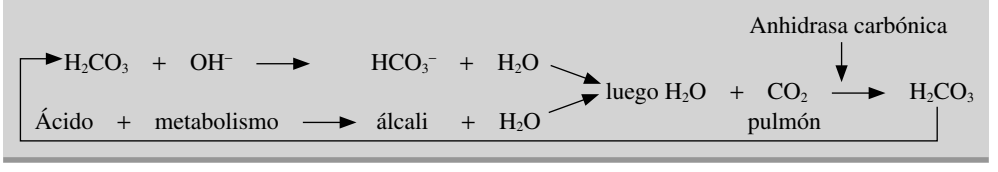
Si se tiene el pH y la presión parcial de $CO_2$ se puede calcular el denominado exceso de base (cantidad de $HCO_3^-$ en el espacio extracelular, o sea en plasma e intersticio), así:

- Exceso de base = $HCO_3 - 24.8 + 16.2$ (pH = 7.4).

Como se indicó, en las aves es deseable mantener en cero el valor del exceso de base calculado. La dupla más importante para el equilibrio ácido-básico se da con:

- $H_2CO_3$ ⇒ ácido carbónico (cede protones)
- $HCO_3^-$ ⇒ bicarbonato (acepta protones)

El $H_2CO_3$ se encuentra en equilibrio con el $CO_2$ y $H_2O$ así como el $CO_2$ se equilibra entre las fases líquida y gaseosa en los pulmones. De esta forma, si el pollo se encuentra en un ambiente termoneutro, el metabolismo genera radicales $OH^-$; éstos reaccionan con el $H_2CO_3$ y generan un incremento en $HCO_3^-$ y agua. Del $CO_2$ pulmonar y tisular se restituye el $H_2CO_3$, así:



Como se mencionó, el $Na^+$ es balanceado por el $Cl^-$ y en parte por el bicarbonato ($HCO_3^-$). Esto hace lógico pensar que si se considera la tendencia a la homeostasis de los animales y se suplementa NaCl y $NaHCO_3$ a las aves, se les provee de los materiales esenciales para su equilibrio en muchos procesos metabólicos. En particular, el $NaHCO_3$ se pondera como un electrólito privilegiado ya que provee Na lo que modifica favorablemente el pH y abastece $H^+$ y $HCO_3^-$. De tal suerte, que suplementar NaCl y $NaHCO_3$ parece ser mejor opción para controlar la acidez que se genera en casos de estrés calórico y diarrea, que añadir a la dieta cloruro de amonio y otras bases de potasio.

Las necesidades en electrólitos de los pavos son similares a las de los pollos en igual edad productiva y varían de 0.17 a 0.20% de $Na^+$. El pavito joven presenta necesidades extras de $Na^+$ y esto se ha ligado a que en edades tempranas el desarrollo de los tejidos y el crecimiento celular es máximo. Si se aporta más $Na^+$ en la dieta aumenta el consumo de agua, lo que mejora el consumo de alimento y la resistencia del pavito al estrés calórico. No obstante, el aumento en la ingesta de agua aumenta la excreción y se humedece la cama por lo que se deben adoptar medidas al respecto.

Es importante recordar que se ha ligado el "corazón redondo" al exceso de sales en la dieta. Las necesidades en cloro ($Cl^-$) son inferiores a las de $Na^+$ a todas las edades (0.13% de la dieta). Un exceso de $Cl^-$ perjudica los fenómenos de calcificación por lo que es frecuente añadir $NaHCO_3$ al alimento en sustitución de la sal a fin de reducir el contenido en $Cl^-$.

En contraste, otra opinión de los investigadores sostiene que la incidencia de "corazón redondo" disminuye al reducir el nivel de $Na^+$ a menos de 0.12% y elevar el porcentaje de $Cl^-$ por encima de 0.30%. Las necesidades en $K^+$ del pavito fluctúan alrededor de 0.60 a 0.70% en la dieta. No obstante, a menudo las dietas tienen contenidos de $K^+$ cercanos al 1.0%, dado que el $K^+$ se pierde durante el estrés calórico, tales concentraciones no son perjudiciales, aunque si se llegarán a elevar un poco reducen la productividad y generan problemas locomotores, frecuentes en esta especie. En el **cuadro 12.5** se presentan las recomendaciones de electrólitos en la dieta obtenidos de diferentes fuentes y presentadas como rangos. La administración de electrólitos en la dieta en estos valores no resulta perjudicial en alguna forma, sin embargo, en casos de estrés calórico habrá que aumentar el bicarbonato en el agua de bebida.

**Cuadro 12.5 Principales electrólitos y porcentaje de inclusión en la dieta de pavos**

| Electrólito | Semanas de edad | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0-4 | 4-8 | 8-12 | 12-16 |
| Ca | 1.20-1.40 | 1.00-1.30 | 0.85-1.26 | 0.75-1.10 |
| P | 0.85-0.94 | 0.85-0.89 | 0.75-0.82 | 0.75 |
| P disp | 0.60-0.80 | 0.50-0.75 | 0.50-0.75 | 0.50-0.68 |
| Mg | 0.15-0.20 | 0.15-0.18 | 0.12-0.18 | 0.12-0.18 |
| K | 0.70-1.20 | 0.60-1.15 | 0.8-1.10 | 0.8-0.9 |
| Cl | 0.14-0.26 | 0.14-0.30 | 0.15-0.30 | 0.12-0.30 |
| Mg | 0.05-0.06 | 0.05-0.06 | 0.08-0.06 | 0.05-0.06 |

Como se señaló, con el aumento del calor en la caseta disminuye la ingesta de alimento y las aves usan sus reservas de energía, incluyendo glucógeno, proteínas y grasa. De esta manera, el ave intenta generar menos calor y logra sobrevivir en un estado que se puede calificar de submetabólico. Las aves que consumen más alimento durante el estrés calórico son las que tienen mayor mortalidad, por ello, no debe alentarse la alimentación; de hecho, es conveniente procurar restricción alimenticia, sobre todo durante las horas de más calor. Así, se reduce el metabolismo, la producción y el calor metabólico de tal forma que las aves tienden a calmarse. No se les debe manipular en horas de calor máximo, con ello se procura evitar el uso de las masas musculares estriadas y con esto a su vez, la generación de calor.

En el **cuadro 12.6** se presentan los cambios que experimentan pollos adultos a varias temperaturas. El estrés calórico se inicia a partir de 24°C con cambios poco perceptibles y se hace evidente a partir de los 29.5°C. Para cuando un ave empieza a hiperventilar, ya se han iniciado muchos cambios fisiológicos destinados a disipar el calor excesivo.

Las medidas de control de temperatura deberán entonces instituirse antes de que se observen signos, a fin de mantener la producción de carne o huevo. Es evidente que la ventilación adecuada, aire frío, agua fresca y limpia, así como los controles de temperatura y humedad de la caseta son las soluciones ideales al estrés calórico.

Desafortunadamente los sistemas de enfriamiento por ventiladores pierden eficacia a partir de 35 a 41°C y si la humedad es del 70% los sistemas de enfriamiento también tienden a hacerse poco eficaces. A menudo estos factores no se pueden controlar entonces, el recurso ideal es el agua fría. Esto promueve su consumo y ya sea con sales o sin ellas, el agua fría aumenta la tasa de supervivencia. Este factor no debe descuidarse, ya que puede significar la diferencia entre un buen ciclo productivo y uno negativo.

Se sabe que el manejo de la dieta puede mejorar el rendimiento de la parvada (véase más adelante manejo de electrólitos en la dieta). Este texto no pretende cubrir dicho tópico a excepción de los

**Cuadro 12.6 Relación de temperaturas en la caseta y respuesta de las aves**

| Temperatura | Respuesta de las aves |
|---|---|
| 12 a 24°C | Zona termoneutral. Con estas temperaturas las aves no alteran su metabolismo ni su comportamiento para mantener su temperatura |
| 18-24°C | Zona de temperatura ideal |
| 24-30°C | Se espera una pequeña reducción en la ingesta de alimento, pero si la nutrición es buena no se percibe en la eficiencia productiva. Puede reducirse el tamaño del huevo y aparecen deformidades en el cascarón hacia los 30°C |
| 30-32.5°C | Cae aún más el consumo de alimento y las ganancias de peso. Son más evidentes la reducción en el tamaño del huevo y las deformidades en el cascarón y baja la producción de huevo. Antes de que se alcancen estas temperaturas se debió iniciar el control de la temperatura o enfriamiento |
| 32.5-35°C | Además de agravarse lo anterior puede haber postración por choque calórico en gallinas con alta producción y en razas pesadas. Los procedimientos para enfriar las casetas son urgentes |
| 35-38°C | Hay aves postradas en la caseta. Se requieren medidas extremas para aliviar el problema (ventiladores, *fogers*, enfriadores. El consumo de agua se ha disprado |
| > 38°C | En esta etapa las aves llegan a morir |

electrolitós, no obstante, como datos generales se debe pensar en no aumentar la proteína, elevar la energía a base de grasas y ponderar el cambio en las concentraciones de vitaminas y minerales; por ejemplo, se sabe del beneficio de la vitamina C al tiempo que se reduce la proteína total y se incrementan la metionina y la lisina. El manejo e intervención farmacológica del estrés calórico se resume así:

- Manejo nutricional/alimenticio durante el clima caliente.
- Aumentar el contenido energético en la dieta dependiente de grasa (por ejemplo: 3 250 kcal/kg de EN).
- Equilibrar los niveles de aminoácidos.
- Bajos niveles de proteínas pero suplementar con aminoácidos.
- La metionina y sobre todo lisina (0.85 a 1.15% de la dieta) dan mejores resultados que muchas proteínas en la dieta; no mejoran la ganancia de peso pero sí la conversión y se bloquea o abate la pérdida de peso.
- Dar suplementos de vitamina C para beneficiar el efecto dando 1 g de ácido ascórbico por cada litro de agua.
- Los intervalos de alimentación deben ser de tres a seis horas para ayudar a una reducción del calor corporal cuando la temperatura esté entre los 35°C y los 47°C.
- Dar más espacio de agua por ave y poner atención en que esté siempre fresca.
- Dar suficientes electrólitos, complejo B y bicarbonato de sodio.

### *Otras recomendaciones*

- Si se requiere transportar a las aves se recomienda hacerlo de noche, permitiendo que tengan espacio para aumentar la ventilación.
- No molestar a las aves durante los tiempos de mayor calor.
- No olvidar que durante el tiempo de medicación en el agua de bebida se debe reajustar la dosis debido a que las aves consumen más agua.
- Pintar los techos de blanco ayuda a reducir la radiación evitando que el calor permanezca dentro de la nave.
- Para manejo de las aves, como poner vacunas, se recomienda llevarlas a un sitio más fresco o posponerlo para la noche.
- Cuidar el número de aves, el espacio, bebederos y alimento suficientes para todas.
- Cuidar que las luces de la caseta no se enciendan en el día y que al oscurecer se hagan intervalos de tres horas de oscuridad por una de luz para reducir el efecto del estrés calórico sin merma de variables productivas.

### *Instalaciones*

Se hacen las siguientes observaciones para las instalaciones:

- La granja debe estar construida para prevenir el calor en la época de verano (techos elevados, mayores sitios de ventilación, pocos techos de metal), por ejemplo, orientada de sur a norte.
- Se debe cuidar que el tanque de agua tenga una protección contra sol.
- Hay que mantener los bebederos con agua corriente.
- Instalar rociadores con compresora.
- Asegurarse de tener buenos sistemas ventilación natural.
- Instalar ventiladores en las naves para refrescar las aves.
- Utilizar atomizadores directamente en las aves durante una crisis por calor.

## ❑ Tratamientos farmacológicos

### *Zinc*

Los suplementos de zinc de origen orgánico e inorgánico pueden mejorar el rendimiento durante el estrés calórico y se les adscribe un efecto antioxidante. Se recomiendan dosis de 30 a 60 mg/kg de la dieta, usando ZnSO o picrato de zinc. Se ha postulado que su efecto incluye:

- Disminución de las condiciones de estrés, sobre todo cuando hay un aumento en los niveles de vitamina C, vitamina E y colesterol.
- La concentración de malonildialdehído (indicador tisular de estrés en histopatología) disminuye conforme el suplemento de zinc aumenta en la dieta.
- Los resultados con picrato de zinc son un poco mejores que usando ZnSO.
- Disminución de la mortalidad y mejoría en la capacidad antioxidante.

### *Cromo*

Con este elemento se busca aumentar el rendimiento de las aves de engorda durante los periodos de estrés calórico, al aumentar el metabolismo de los nutrientes orgánicos sin incrementar el metabolismo basal. A una dosis de 0.2 mg/kg de alimento seco se tiene una ganancia de peso superior a la de los animales testigo y no se afecta el consumo de alimento.

### *Vitamina C*

Se sabe que la proteína del estrés denominada hsp70 y la cantidad de corticosteroides séricos y totales del ave aumentan durante el estrés calórico a casi el doble. En aves que reciben ácido ascórbico (250 a 300 mg/kg de dieta) hay una drástica reducción de esta proteína autotóxica y de los corticosteroides, de tal forma que se concluye que la adición del ácido ascórbico reduce considerablemente el estrés y mejora las variables productivas. En la **figura 12.1** se presenta la diferencia entre el incremento de la proteína del estrés calórico hsp70 en pollos medicados con ácido ascórbico y en animales testigo no medicados.

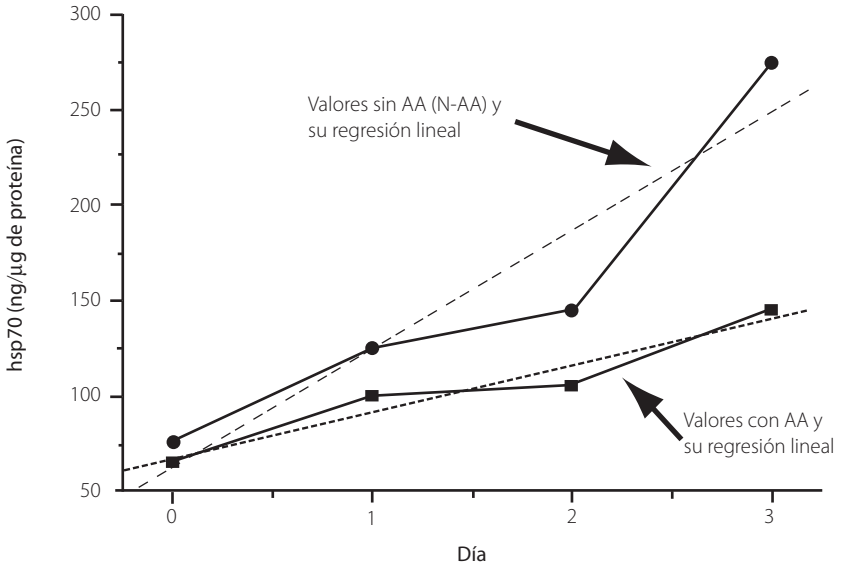



**Figura 12.1** Diferencia entre el incremento de la proteína del estrés calórico hsp70 en pollos medicados con ácido ascórbico (AA = 250 mg/kg de alimento) y en animales testigo no medicados /N-AA).

### *Vitamina C y melatonina*

Los resultados indican que el ácido ascórbico y la melatonina juntos como suplementos en la dieta o en el agua de bebida atenúan la caída en el rendimiento de los antioxidantes causado por el estrés calórico. Se recomienda una dosis de 250 mg/kg de ácido ascórbico en la dieta o en el agua de bebida o 40 mg/kg de melatonina.

### *Vitamina C y ácido fólico*

Se ha demostrado que la combinación de vitamina C (250 mg de ácido ascórbico/kg de dieta) con ácido fólico a razón de 1 mg/kg en la dieta, brindan excelentes resultados para mantener las variables productivas en el pollo sujeto a estrés calórico; se eleva la capacidad antioxidante sérica y de arilesterasa; se reducen los niveles de colesterol-triglicéridos, colesterol HDL y glucosa.

### *Vitamina E y selenio*

Se reconoce desde hace mucho tiempo que estos sistemas antioxidantes del organismo son esenciales para cualquier forma de estrés incluido el estrés calórico. Se les usa a dosis de 250 mg/kg de vitamina E y 0.2 mg/kg de selenio ambos en la dieta. Ayudan a mejorar el rendimiento en variables productivas, hay mayor consumo de alimento y aprovechamiento de los nutrientes, se aumenta el peso corporal final del animal y disminuye la mortalidad.

**Cuadro 12.7 Relación de la composición electrolítica de dietas usuales y cantidad que se incluye de diversos electrólitos**

| Electrólitos | $NH_4Cl$ | $NaHCO_3$ | $Na_2CO_3$ | $NaSO_4$ |
|---|---|---|---|---|
| **Dietas iniciales (1-28 días) inclusión en g/kg** | **7.27** | **5.49** | **3.41** | **9.86** |
| **Composición mineral de la dieta en g/kg de alimento** | | | | |
| Calcio | 9.9 | 9.9 | 9.9 | 9.9 |
| Sodio | 2.0 | 3.5 | 3.5 | 3.5 |
| Potasio | 7.1 | 7.1 | 7.1 | 7.1 |
| Cloruro | 7.8 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Balance de electrólitos en la dieta (meq/kg) | 50.0 | 250.1 | 250.0 | 250.0 |
| Dietas finalizadoras (24-42 días) inclusión en g/kg | 6.63 | 6.49 | 4.04 | 11.7 |
| **Composición mineral de la dieta en g/kg de alimento:** | | | | |
| Calcio | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 |
| Sodio | 1.5 | 3.3 | 3.3 | 3.3 |
| Potasio | 6.7 | 6.7 | 6.7 | 6.7 |
| Cloruro | 6.7 | 2.3 | 2.3 | 2.3 |
| Balance de electrólitos en la dieta (meq/kg) | 50 | 250 | 250 | 250 |

### *Electrólitos en la dieta*

Es frecuente ya el uso de electrólitos en diversas proporciones para hidratar eficientemente a la parvada en estrés calórico. Hay informes del empleo de electrólitos en la dieta además de lo que se pueda añadir en el agua de bebida. En el **cuadro 12.7** se muestra una relación de la composición electrolítica de dietas usuales y cantidad que se incluye de diversos electrólitos.

En el primer caso se ha visto que el bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) a una concentración suficiente para completar 250 meq/kg de dieta reduce la mortalidad y mejora el rendimiento en pollos con estrés calórico. (Ver **cuadro 12.8**.)

Las dietas normales de pollo contienen de 170 a 190 meq/kg de electrólitos en virtud de su fuente de calcio (por ejemplo: roca fosfórica, roca calcárea, etc.), y de sal (NaCl). Al cálculo básico de la cantidad de electrólitos expresados como meq/kg se pueden agregar algunas de las siguientes fuentes de electrólitos para lograr 250 meq/kg de electrólitos en la dieta: bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$), carbonato de sodio ($Na_2CO_3$), sulfato de sodio ($Na_2SO_4$) y cloruro de amonio ($NH_4Cl$).

Se ha demostrado que las sales de potasio ($KHCO_3$, $K_2CO_3$ y $K_2SO_4$) así como el cloruro de calcio ($CaCl_2$) generan una respuesta más escasa de protección al estrés calórico. Al parecer el $NaHCO_3$ y el $NH_4Cl$ son las mejores fuentes de electrólitos como se muestra en el **cuadro 12.8**.

Otros autores recomiendan la administración de $NaHCO_3$ en el alimento a dosis de 2 g/kg y 3 g/kg de $NH_4Cl$. Como la dieta varía mucho en la vida productiva de las aves y entre explotaciones, se ha propuesto que se suplemente para casi cualquier dieta con $NaHCO_3$ o $Na_2CO_3$ o $NaSO_4$ para así lograr mejores variables productivas. La cantidad es 250 a 315 meq/kg de alimento. En algunos

**Cuadro 12.8 Influencia de diversas fuentes de electrólitos en la dieta en el desempeño de las aves criadas en un ambiente con estrés calórico de 1 a 42 días. Como se puede apreciar el mejor grupo fue el que recibió $NaHCO_3$ a una dosis electrolítica total de 250 meq/kg de alimento**

| Tratamientos | Ganancia de peso/ave (g) | Consumo de alimento/ ave (g) | Alimento/ ganancia (g/g) | Consumo de agua/ave (ml) | Agua/ alimento (ml/g) | Mortalidad (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Control | 1 107 | 2 063 | 1.86 | 6503 | 3.152 | 33 |
| $Na_4Cl$ | 1 275 | 2 308 | 1.81 | 8035 | 3.482 | 18 |
| $NaHCO_3$ | 1 332 | 2 394 | 1.80 | 8707 | 3.638 | 15 |
| $Na_2CO_3$ | 1 311 | 2 366 | 1.80 | 8168 | 3.454 | 14 |
| $Na_2SO_4$ | 1 285 | 2 318 | 1.80 | 7853 | 3.389 | 15 |

ensayos se ha visto una mejoría significativa con respecto a los valores propuestos por la NRC; por ejemplo, subiendo en la dieta la lisina del 0.09 al 0.26% de 1 a 21 días o bien de 0.26 a 0.42%.

También se ha propuesto que en la dieta las concentraciones óptimas de $Na^+$ son 0.28 y 0.25% de $Cl^-$ para los pollos parrilleros en los primeros 21 días y 250 a 300 meq/kg de $NaHCO_3$, aunque otros autores reportan mejores resultados en rangos que van de 290 a 330 meq/kg de alimento. A partir de esos días (de 21 a 42 días) se proponen 200 meq/kg de bicarbonato. Se puede usar sulfato de sodio en lugar de bicarbonato de sodio para disminuir la producción de amonio acumulado en la cama a menos de la mitad y sin menoscabo de las variables productivas. Se usan 0.434% de sulfato de sodio en las dietas de inicio, 0.3166% en las de crecimiento y 0.293% en las dietas de finalización.

Se puede añadir el $NaHCO_3$ al agua de bebida a razón de 6.25 g de bicarbonato/litro. Con esto se aumenta en 20% el consumo de agua y se reduce un poco la mortalidad; una cantidad mayor de bicarbonato en el agua puede provocar alcalosis metabólica que, aunada a la alcalosis respiratoria (compensatoria) llega a generar un aumento en la mortalidad. También, la incorporación de cinco a 24 g/litro de bicarbonato de sodio en el agua determina un aumento en el consumo de agua, heces pastosas y problemas viscerales (Macari, 1995).

Otro autor expresa las necesidades así:

- $Na^+$ = 186 a 197 meq/kg de dieta de iniciación o sea, 0.38 a 0.40%; y de 0.409 a 0.445% en dieta de crecimiento.
- $Cl^-$ = 0.405 a 0.39% de dieta de iniciación; y de 0.315 a 0.267% en dieta de crecimiento.
- K ± = 0.52%, o sea de 207 a 236 meq/kg de dieta de iniciación.

Se han suplementado electrólitos vía agua de bebida tanto en casos de diarrea como de estrés calórico; por ejemplo, se reproduce en el **cuadro 12.9** una fórmula convencional y se administra a dosis de 250 g por cada 1 000 litros de agua. Los electrólitos los aportan el $NaHCO_3$, NaCl y KCl. Es más difícil demostrar el aporte de estas vitaminas del complejo B y de la vitamina E como se explica más adelante, pero al parecer el agregar vitaminas goza de popularidad (ver capítulo correspondiente). Como se ha señalado, el ácido ascórbico es de gran utilidad para minimizar los daños por estrés calórico. Los lactobacilos añadidos pudieran ser de utilidad si son específicos de la especie.

**Cuadro 12.9 Composición de un preparado comercial de electrólitos y otros elementos para el tratamiento y prevención del estrés calórico**

| Elemento | Cantidad en el preparado |
|---|---|
| Sodio, mínimo | 4.00% |
| Potasio, mínimo | 2.00% |
| Vitamina A | 2 200 000 IU/kg |
| Vitamina $D_3$ | 350 000 IU/kg |
| Vitamina E | 1 600 IU/kg |
| Vitamina C | 11 500 mg/kg |
| Vitamina $B_{12}$, mínima | 16 500 mcg/kg |
| Bacterias totales del ácido láctico | 20 000 000 000 UFC/kg |

Otras formulaciones comerciales (**cuadro 12.10**) han reconocido el valor del ácido cítrico, aunque no revelan las proporciones de $NaHCO_3$, NaCl y KCl que contienen; lo que sí es verdad es que además contienen NaCl, $CaCl_2$, $MgSO_4$, citrato de amonio férrico, KCl y dextrosa. Un ejemplo de una fórmula más detallada (Hadri *et al*., 2004) se presenta en el **cuadro 12.11**.

**Cuadro 12.10 Composición de un preparado comercial de electrólitos, vitaminas y una importante aporte de ácido ascórbico. En México a una formulación similar se le añade ácido acetilsalicílico**

| Elemento | Cantidad en el preparado |
|---|---|
| Sal, mín. | 84.0% |
| Sal, máx. | 88.0% |
| Potasio, mín. | 2.4% |
| Vitamina A | 12 000 000 IU/kg |
| Vitamina $D_2$ | 4 500 000 IU/kg |
| Vitamina E | 4 500 IU/kg |
| Riboflavina | 3 500 mg/kg |
| Ácido d-pantoténico | 5 500 mg/kg |
| Niacina | 11 000 mg/kg |
| Vitamina $B_{12}$ | 11.0 mg/kg |
| MSBC | 4 500 mg/kg |
| Ácido fólico | 300 mg/kg |
| Mononitrato de tiamina | 1 100 mg/kg |
| Clorhidrato de piridoxina | 1 100 mg/kg |
| Ácido ascórbico | 16 500 mg/kg |

Este polvo se dosifica a razón de 1 g por cada 2 litros de agua o bien 230–250 g/tonelada de alimento.

**Cuadro 12.11 Composición de un preparado para el tratamiento y la prevención del estrés calórico según Hadri *et al.* (2004)**

| Ingrediente | g/L | Ingrediente | g/L |
|---|---|---|---|
| NaCl | 1.65 | K, meq/L | 20 |
| $NaHCO_3$ | 0.263 | Pi, mmol/L | 20 |
| $KH_2PO_4$ | 2.70 | Citrato, mmol/L | 22 |
| Glucosa, monohidrato | 19.00 | Glucosa, mmol/L | 96 |
| Ácido cítrico | 4.60 | Betaína, mmol/L | 25.4 |
| Betaína, base libre | 3.00 | Zinc, mg/L | 8.4 |
| Zinc-metionina | 0.042 | Energía, kcal/L | 83 |
| Calculado – composición | (*M*) | Osmolaridad, mosm/L | 242 |
| Na, meq/L | 31 | pH | 3.0 |
| Cl, meq/L | 28 | | |

Na y Cl se hallan en proporciones hipotónicas como se recomienda para prevenir la deshidratación (Dibley *et al*., 1984). La osmolaridad está por debajo de 360 mosm sugerida por la OMS.

En seguida se mencionan algunos ejemplos de soluciones usadas comúnmente a nivel campo:

### *Solución de aminoácidos*

Disolver 530 g de Dl-metionina y 580 g de clorhidrato de L-lisina en 1 000 litros de agua, después proporcionar la solución a las aves como ayuda para reducir los efectos de debilidad por dietas bajas en proteína. Hacer una solución fresca cada día y ofrecerla a las aves en bebederos limpios.

### *Solución de sucrosa*

Mezclar 75 kg de azúcar granulada por 1 000 litros de agua; esta solución se puede dar como un tratamiento de energía para polluelos débiles pues aporta más de 500 kilocalorías por litro. Ofrecer la solución como fuente única de agua por los primeros siete a 10 días, limpiar los bebederos y reemplazar con la solución fresca al menos una vez al día.

### *Solución de vitaminas y electrólitos*

Esta solución se puede utilizar para reducir los efectos de estrés causados por enfermedades subclínicas, transportación, mal manejo, etc. Diluir un paquete comercial de vitaminas/electrólitos en la cantidad de agua prescrita por el fabricante, luego se recomienda utilizarla como única fuente de agua hasta que el problema del estrés haya mejorado. Existen muchas soluciones en el mercado, lo importante es dejarlas como única fuente de electrólitos y vitaminas, vía agua de bebida.

Existen compuestos de origen natural que no sirven para el tratamiento, pero sí para mejorar la condición de salud de las aves que sean susceptibles a padecer estrés calórico; a continuación se hace una breve descripción de la betaína que puede ser evaluada en este tipo de aves.

## ❑ Betaína

El nombre común de la trimetilglicina es betaína ($_{C5}H_{11}NO_2$; $(CH_3)3N+CH_2$ COO–; C 51.26%, H 9.46%, N 11.96%, O 27.31%; 1–carboxi–N,N,N-trimetilmetanaminium [hidróxido de carboximetilo] trimetilamonio; glicina-betaína; glicocol-betaína; loxineurina). Es una sustancia con peso molecular de 117.15 Da, muy distribuida tanto en plantas como en animales. En animales se encuentra sobre todo en el hígado, donde funciona como un donador de metilos a la homocisteína para producir metionina y al transferir sus tres metilos se convierte en el aminoácido glicina para entrar al metabolismo del animal. Al dar lugar a metionina, existe una cantidad adicional de este aminoácido que puede ser utilizado en los procesos de estrés.

La betaína se produce en el hígado por la oxidación enzimática de colina, pero la betaína de la dieta puede reemplazar parcialmente alguna deficiencia o complementar a la colina de la dieta (cloruro de colina). La betaína es más común en plantas xerófilas así como en la remolacha y sirve como osmorregulador en estas plantas. Algo similar puede ocurrir en los animales cuando se le suplementa en la dieta, en particular en el estrés calórico. Se ha demostrado que la betaína en la dieta reduce la mortalidad y pérdidas de ganancia de peso durante el estrés calórico.

La betaína actúa como osmolito intracelular para compensar el diferencial electrolítico que se está generando con la pérdida de agua y potasio en el ave y le ayuda a mantener el balance hídrico celular al evitar la deshidratación a este nivel; también reduce el daño tisular y la expresión de proteínas del estrés. Al parecer este mecanismo requiere menos gasto de energía metabólica; por lo tanto, hay mayor estabilidad en el metabolismo del animal y por ende mejores variables productivas.

Se ha suplementado con betaína en el agua de bebida al 0.1%, observándose mejoras claras en la tasa de supervivencia y variables fisiológicas (incluyendo control de la temperatura corporal) y productivas. Algunos de estos datos se presentan en el **cuadro 12.12**.

La betaína se puede administrar en la dieta con resultados similares y se ha usado con éxito para reducir pérdidas en brotes de coccidiosis, y enteritis necrótica, lo que mejora la conversión alimenticia, la ganancia de peso y la recuperación en general.

## ❑ Ácido acetilsalicílico (AAS)

*Es posible que las bases para administrar AAS se deban a la capacidad inhibitoria de las ciclooxigenasas que, en condiciones normales, induce vasoconstricción pulmonar*; ésta genera hipoxemia e

**Cuadro 12.12 Mejoras en variables clave en pollo sometido a estrés calórico y tratado con betaína al 0.05 y 0.1% en los días del 19 al 48**

| | | Betaína en el agua de bebida | |
|---|---|---|---|
| **Parámetro** | **Control** | **0.05%** | **0.10%** |
| Peso (kg) | 2.24 | 2.29 | 2.3 |
| Frecuencia respiratoria | 2.14 | 2.11 | 2.05 |
| Supervivencia (%) | 84.9 | 93.8 | 98.0 |

* Difiere significativamente ($p < 0.05$).

hipertensión pulmonar así como disminución de la relación ventilación/perfusión pulmonar con lo que se genera acidosis. Si parte de este mecanismo es impedido por la aspirina, el ave podrá ventilarse mejor y hasta cierto punto, compensar una elevación de la temperatura.

Se ha reconocido el valor de administrar AAS al agua de bebida en aves con estrés calórico, sólo o combinado con otras de las sustancias ya descritas, incluyendo bicarbonato de Na; las dosis que se utilizan fluctúan entre 20 y 40 mg/kg/día en sistema de agua o alimento *ad libitum*. Otros autores recomiendan 500 ppm en el alimento por una semana al menos.

Se ha descrito que la inhibición de las ciclooxigenasas puede reducir la reinfección viral en algunos modelos animales; esto suele extenderse a aves en las que empíricamente se ha visto que tienen una mayor resistencia a las enfermedades virales cuando se les administra ácido acetilsalicílico. Esto de alguna manera implica a la vía de las ciclooxigenasa-1 en los mecanismos patológicos de algunos virus (Gebhardt *et al*., 2004).

Como remedio empírico se disuelven 14 tabletas de 500 mg de AAS en 10 litros de agua; esta solución se suministra el tiempo que dure la enfermedad. La proporción de dosificación corresponde alrededor de 25 a 30 mg/500 g de ave por día.

## Lecturas recomendadas


Augustine, P.C. and Danforth, H.D. Influence of betaina and salinomycin on intestinal absorption of methionine and glucose and on the ultrastructure of intestinal cells and parasite development stages in chicks infected with *Eimeria acervulina*. Avian Diseases, 1999; 43:98-97.

Belay, T., Wiernusz, C.J. and Teeter, R.G. Mineral balance and urinary and fecal mineral excretion profile of broilers housed in thermoneutral and heat-distressed environments. Poultry Science, 1992; 71:1043-1047.

Bollengier-Lee, S., Williams, P.E. and Whitehead, C.C. Optimal dietary concentration of vitamin E for alleviating the heat stress on egg production in layers. British Poultry Science, 1999; 40:102-107.

Dibley, M., F. Phillips, T. J. Mahoney, and R. J. Berry. Oral rehydration fluids used in the treatment of diarrhoea. Analysis of the osmolalities, and sodium, potassium and sugar contents of commercial and home-made products. Medical Journal of Australia, 1984; 143:341–347.

Donald, J. Getting the most from evaporative cooling systems in tunnel ventilated broiler houses. World Poultry, 2000; 16(3):34-39.

Elwinger, K., Schneitz, C., Berndtson, E., Fossum, O., Tehlof, B. and Engstrom, B. Factors affecting the incidence of necrotic enteritis, caecal carriage of *Clostridia perfringens* and bird performance in broiler chicks. Acta Veterinaria Scandinavia, 1992; 33:369-378.

Gebhardt, B.M., Varnell E.D. and Kaufman H.E. Acetylsalicylic acid reduces viral shedding induced by thermal stress. Current Eye Research, 2004; 29:(2–3):119-125.

Hadri L. E., Garlich, J. D., Qureshi, M. A., Ferket, P. R. and Odetallah N. H. Glucose and Electrolyte Supplementation of Drinking Water Improve the Immune Responses of Poults with Inanition. Poultry Science, 2004; 83:803-809.

Kidd, M.T., Ferket, P.R. and Garlich, J.D. Nutritional and osmoregulatory functions of betaina. World's Poultry Science Journal, 1997; 3:125-139.

Lin, H., Zhang, H.F., *et.al*. Thermoregulation responses of broiler chicken to humidity at different ambient temperatures. I. One week of age. Poultry Science, 2005; 84:1166-1172.

Lin, H., Zhang, H.F., *et.al*. Thermoregulation responses of broiler chicken to humidity at different ambient temperatures. II. Four week of age. Poultry Science, 2005; 84:1173-1178.

Lundeen, T. Methionine, betaina supplementation improves turkey breat meat yield. Feedstuffs, 2001; 73:(1).

Macari, M. Cuide da agua, a criacao agradece. Avicultura Industrial, 1995; 1022:13-20.

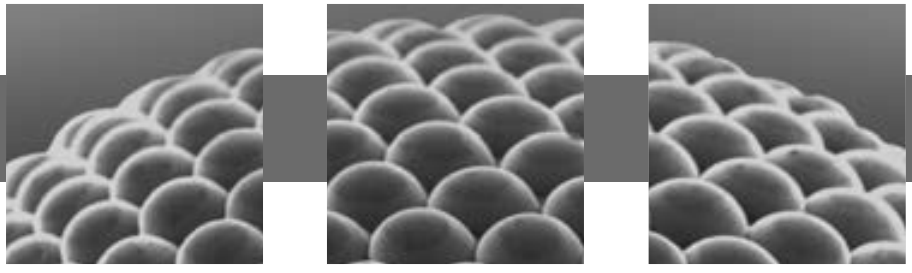
Nilipour, A.H. Modern broilers require optimum ventilation. World Poultry, 2000; 16:(11):30-31.

Puron, D.; Santamarina, R.; Segura, J. C. Effects of sodium bicarbonate, acetylsalicylic, and ascorbic acid on broiler performance in a tropical environment. Journal of Applied Poultry Research, Summer, 1994; v. 3:(2):pp.141-145.

Stillborn, H. L.; Bottje, W. G.; Harris, G. C. Jr.; Waldroup, P. W. Acid-base physiology of *heat*-stressed broilers fed diets containing ascorbic acid or *aspirin.* Arkansas farm research-Arkansas Agricultural Experiment Station, 1988; 37(5):19.

Virtanen, E. (1999). The biochemical relationship of methyl donors, betaina, methionine and choline. AFMA Matrix, March Vol. 8, No 1.

# Capítulo 13



# Alternativas terapéuticas en la avicultura

## Introducción

La avicultura intensiva ha llevado al hombre y a las aves a lo que pudiéramos considerar los "límites de la producción-productividad". Esto genera necesidades especiales en el uso de aditivos (a menudo antimicrobianos) para el control de enfermedades y para mejorar las tasas de crecimiento o rendimiento. No obstante, existe en el otro extremo de la avicultura el consumidor, cuya "percepción" de limpieza de residuos del producto ha llevado a la tecnología a extremos ridículos. Por ejemplo, un concienzudo burócrata en un país importador rechaza una carga de carne de pollo porque contienen unas cuantas partes por trillón del metabolito de la furazolidona, el denominado AOZ (3-amino, 2-oxazolidona) y que nadie ha demostrado que tenga la menor capacidad de inducir un efecto tóxico o adverso en el hombre, mientras saborea una bocanada de humo de cigarro, mismo que está vinculado al 38% de los cánceres.

También hay mucha especulación acerca de la posible resistencia bacteriana cruzada de patógenos comunes a aves y seres humanos. Una amenaza no comprobada y que tiene en las puertas

de la prohibición a la enrofloxacina en aves en Estados Unidos de Norteamérica. Estas visiones apocalípticas no consideran los más de 6 000 000 000 de seres humanos que estamos en el planeta, devastándolo todos los días y contaminándolo, en una verdadera presión biológica. Claro que existe una mayoría de científicos que piensa que el uso de antibacterianos en la avicultura contribuye a que se pierda la sensibilidad de patógenos comunes al hombre y a los animales (*E. coli*, *Campylobacter* sp, *Salmonella* sp). No obstante, es difícil establecer hasta dónde llega la ciencia real y qué tanto está contaminada por política, percepción, sentimentalismo y proteccionismo económico. De cualquier manera ya ha iniciado la búsqueda de alternativas a los antibacterianos para la promoción de crecimiento y en menor medida para el tratamiento de las enfermedades en las aves.

Estas opciones aún están en etapas tempranas de desarrollo. Y como ejemplos tenemos a las bacteriocinas, los antimicrobianos peptídicos, los bacteriófagos, el interferón γ aviar (ChIFN-γ); anticuerpos de huevo, cloratos, ácidos orgánicos y aceites esenciales.

## ❑ Bacterocinas

Las bacterocinas son péptidos producidos por ciertos tipos de bacterias letales para otras bacterias. Se les clasifica según su peso molecular en muy pequeños (<40 aminoácidos) y de elevado peso molecular; esto es, superior a los 90 000 Da. Su espectro varía de manera notable desde muy específico hasta muy amplio. Dado que estas sustancias las producen bacterias que no son patógenas o más bien son saprófitas, se les considera más naturales que los antibacterianos.

Aún resta mucho trabajo por desarrollar, pero su actividad en condiciones de laboratorio ya está probada. Como están de manera natural en el intestino, es previsible que puedan tener una gran actividad preventiva y sin daños a nivel GI. Es evidente que son muy resistentes a la degradación por enzimas del TGI. Un ejemplo de bacterocinas incluye a la nisina, la curvacina y la microcina. La forma en que ejercen su efecto antimicrobiano no está aún definida pero incluye cambios en la membrana y pared bacterianas, y parece ser que las bacterias grampositivas son más sensibles que las gramnegativas.

Es de lamentar que, aun cuando no se utilizan a escala comercial, ya existan informes sobre la aparición de resistencias cruzadas con otros antibacterianos normales. Como la extracción de estos péptidos ha sido un proceso muy costoso, surgió la propuesta de alimentar a las aves con los microorganismos productores de bacteriocinas. Aún habrá que esperar antes de que haya una mayor inversión en tecnología a esta idea y sea claro el uso comercial de estas sustancias.

## ❑ Péptidos con actividad antimicrobiana (AMP)

A diferencia de las bacteriocinas los AMP están en todas las formas de vida (p. ej.: lactoferrina, lisosimas de huevo, α-lactalbúmina). Los pequeños péptidos son parte esencial de los sistemas inmunitarios. Los AMP tienen actividad antimicrobiana amplia (bacterias, hongos, virus, parásitos y aun células tumorales). Su principal mecanismo de acción es la interacción con las biomembranas. Están casi

siempre cargadas electropositivamente e interactúan con la electronegatividad de las biomembranas, aunque hay excepciones. Es posible su uso como antibióticos, fármacos antilipopolisacáridos y modificadores de la inflamación. Ya hay bases para utilizarlos como antimicrobianos de uso terapéutico y aun como desinfectantes. Pronto habrá acceso a opciones comerciales para uso tópico y aun sistémico, y lo más importante es que es previsible que la resistencia bacteriana o microbiana sea muy débil.

Ya han sido aislados algunos AMP de pollo y pavo con actividad importante contra *E. coli*, *Staphyloccocus aureus*, *L. monocytogenes*, *Candida albicans*, *S. enteritidis* y *Campylobacter jejuni*. Como su constitución es proteica deberán realizarse algunas modificaciones farmacéuticas para evitar la degradación estomacal y GI. Su producción será realizada a través de medios transgénicos y no por síntesis directa. Es muy probable que su uso primario sea el ser humano, pero es evidente que pronto llegarán a la medicina veterinaria.

## ❑ Bacteriófagos

Los fagos de bacterias son virus que sólo infectan y llevan a cabo el proceso de duplicación dentro de bacterias destruyéndolas y liberando grandes cantidades de viriones que perpetúan el ataque. Su descubrimiento data de hace casi 100 años y fueron usados en la desaparecida Unión Soviética. Los países del bloque capitalista las ignoraron un buen tiempo con este propósito. La resistencia bacteriana y la apertura entre estos dos mundos científicos han reanimado la investigación sobre sus posibles aplicaciones en la medicina. Obviamente su presencia es universal pues están donde haya bacterias, pero no todos los fagos pueden ser utilizados con fines terapéuticos, dada su capacidad de supervivencia en el medio y la especificidad por cierto tipo de bacterias que quizá no son patógenas, pero esta misma propiedad es la que le da el carácter de una medicina potencialmente específica contra algún patógeno. De tal suerte, en avicultura serán necesarias mezclas de varios fagos para constituir una fuente potencial de cura.

Las investigaciones indican que dada la especificidad de los fagos será necesario hacer mezclas de ellos para el control de bacterias, por ejemplo *E. coli* o *S. enteritidis*. Aunque los fagos pueden tener un potencial importante en la terapéutica avícola, quizá sea más relevante su papel en la prevención de enfermedades o el control de la eliminación fecal de *Salmonella* sp y *Campylobacter* sp. Ya han sido reportados modelos de eliminación de *Salmonella* sp de superficies y de canales y en otras especies se han controlado brotes de diarrea por *E. coli*. En aves hay informes de eficacia y de fallas importantes, y es bien sabido que hay que controlar algunas variables antes de utilizar con éxito los fagos, por ejemplo:

- Elección de la mezcla de los bacteriófagos.
- Momento de la administración en el curso de la enfermedad.
- Vía de administración (p. ej.: aerosol, inyección).
- La cantidad de fagos administrados.

Aun es requerida la investigación para afinar algunos puntos relacionados con la fagoterapia, por ejemplo:

- Si es necesario que se usen bacterias patógenas para "cultivar" o producir fagos específicos, ¿existe el peligro de producir transferencia de información genética que modifique a las bacterias que están causando el brote, con el potencial de incrementar su patogenicidad o a otras bacterias, y así generar nuevas formas de vida, incluso resistentes a los fagos?
- Estudios han arrojado que las bacterias desarrollan resistencia a los fagos con relativa rapidez y por ello es necesario estar cambiando de mezcla de fagos.
- El segundo tratamiento de un brote determinado tiende a dar resultados mucho más pobres. Esto es, hay rápida generación de resistentes.
- Las aves pueden generar anticuerpos contra los fagos que dificulten la eficacia de una segunda aplicación de fagos.
- Hay preocupación del impacto que puede generarse con la liberación o aplicación masiva de fagos al ambiente.
- Los virus que han de aplicarse generalmente no son resistentes a los pH ácidos.
- Por ello deben microencapsularse con tecnología farmacéutica novedosa.

## ❑ Interferón γ de pollo (ChIFN-γ)

Las citocinas son proteínas que controlan la respuesta inmune ante una infección o vacunación y pueden considerarse como coadyuvantes de vacunas y proteínas de alto valor terapéutico. Una de las citocinas más conocidas e importantes es el interferón γ de los pollos (ChIFN-γ). En medicina humana hay resultados exitosos inmunoestimulando pacientes mediante el uso del interferón de esa especie, en casos de cáncer, enfermedades virales y trastornos que inducen inmunodeficiencia en general. Las citocinas son específicas de especie. Por ello, en Australia han desarrollado la tecnología para obtener ChIFN-γ. De lograrse escalar en la producción será posible utilizar el ChIFN-γ para incrementar la tasa de crecimiento en pollo de engorda y aun la producción de huevo; aumentar la inmunidad posvacunal y con ello la resistencia a enfermedades, no sólo bacterianas y virales sino aun contra coccidiosis, después de la vacunación con Eimerias vacunales. El **cuadro 13.1** presenta los resultados de ganancia de peso en animales que recibieron conjuntamente ChIFN-γ en una vacuna de *E. coli.* Asimismo, muestra que la respuesta de las aves infectadas con coccidia, y apoyadas por la acción inmunoestimulante de ChIFN-γ, es superior al grupo control que no recibe ChIFN-γ.

Es evidente que el ChIFN-γ debe producirse por sistemas biotecnológicos usando *E. coli* como organismo receptor del gen correspondiente. Un problema en el uso del ChIFN-γ es que como es

**Cuadro 13.1 Efecto del ChIFN-γ sobre la ganancia de peso durante la infección por coccidiosis en pollos**

| | Peso (g) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Tratamiento** | **Día 21** | **Día 28** | **Día 35** | **Día 42** | **TCA** |
| **Control** | 800 ± 9 | 1 302 ± 18 | 1 610 ± 18 | 2 270 ± 40 | 1.95 |
| **ChIFN-γ** | 795 ± 14 (0.6%) | 1 288 ± 24 (–1.1%) | 1 725 ± 43 (7.1%) | 2 335 ± 58 (2.9%) | 1.86 |

una proteína, su uso sólo ha sido parenteral. Es necesaria tecnología farmacéutica para lograr una forma de administración menos laboriosa o bien, que un implante de larga acción acompañe al pollo hiperestimulado en su sistema inmunológico. En Australia han desarrollado un virus-vector denominado: "vector adenoviral de la parvada" (FAV), que es un virus codificado para expresar los genes de ChIFN-γ. Este desarrollo permite la aplicación *in ovo* o masiva en la parvada, con la ventaja añadida de una acción más prolongada que la obtenida por la inyección de ChIFN-γ puro. Con el FAV la duración de la estimulación puede llegar hasta las semanas.

## ❒ Cloratos

El uso pulsátil del clorato de sodio pretende reducir de modo considerable la presencia de *Salmonella* sp y *E. coli* en el TGI de las aves, mejorando las variables productivas y la higiene del producto. Estas bacterias contienen una enzima conocida como la nitrato reductasa respiratoria. Esta enzima convierte el clorato a clorito que resulta tóxico para estas bacterias en particular, ya que la mayoría de las bacterias aeróbicas del TGI no contienen esta enzima y no se ven afectadas por el clorato. Además, el costo es muy bajo. Es común su uso en la industria del papel como agente blanqueador.

Ya fueron hechos múltiples ensayos en otras especies domésticas en las que es posible observar una reducción notable de *Salmonella* sp y *E. coli* en el TGI. Por el momento, hay en curso planes para usar cloratos unas horas antes del sacrificio en rastro para obtener alimento más higiénico.

## ❒ Anticuerpos específicos

En cerdos y becerros ya ha sido explorada la posibilidad de transferir anticuerpos (inmunidad pasiva) para la prevención de diarrea bacteriana y viral. En las aves es posible obtener anticuerpos específicos de la yema del huevo. En pollo de engorda el objetivo sería la reducción en la eliminación de *Salmonella* sp y *Campylobacter* sp y la prevención de brotes de coccidiosis. La producción de anticuerpos en forma masiva, su estabilización farmacéutica para que no caduquen en el ambiente, la determinación de una mezcla de antígenos a atacar y por lo tanto de anticuerpos a producir y el diseño de formas farmacéuticas resistentes al pH gástrico, son obstáculos que aun hacen ver esta opción muy lejana en la avicultura.

## ❒ Extractos de plantas

Por lo común conocidos como aceites esenciales de plantas, su uso en medicina humana es tan viejo como la historia registrada. Cada país tiene un enorme potencial en su herbolaria. De momento, son 10 los extractos que han tenido más desarrollo. No han sido determinados todos los principios activos, ya que cada extracto contiene muchos. El mayor volumen de información disponible al respecto del uso de los extractos de plantas está centrado en la promoción del rendimiento, pero tienen efectos antimicrobianos bien definidos. Así también algunos pueden tener efectos antioxidantes e inmunoestimulantes.

Un **extracto** o **aceite esencial** es obtenido mediante la destilación con algún solvente (xileno, alcohol etílico, etc.) por vapor, de acuerdo con las fracciones que hayan mostrado mayor actividad biológica. Por lo general el extracto alcohólico es uno de los más activos. En los aceites esenciales están concentrados diversos grupos alcoholes, aldehídos, ésteres, éteres, cetonas, fenoles, terpenos, filiferrinas, flavonoides, terpenos, diterpenos, etc. La teoría en el uso de estos extractos es que el conjunto de moléculas funcionan proveyendo un efecto y acciones complementarias que moderan y modulan la acción farmacológica, de manera tal que el conjunto de las acciones de todos los grupos químicos contenidos en un aceite esencial es superior a la acción del grupo químico que supuestamente puede ser calificado como el principio activo. En el mercado existen "extractos sintéticos" que, al parecer, contienen los mismos grupos químicos. Las acciones farmacológicas no son iguales del todo y es necesario preguntar con insistencia al proveedor si es un extracto natural o es "hecho por el hombre".

### *Mecanismo de acción*

El mecanismo de acción de los aceites esenciales en bacterias está basado en inducir un claro daño estructural y funcional a las membranas celulares, para alterar la permeabilidad selectiva, con pérdida de iones, ATP, ácidos nucleicos, aminoácidos, cambio de pH, etc.; no obstante, aún resta mucho que estudiar para entender el mecanismo de acción de estas sustancias. Más aún, en veterinaria, no siempre corresponde la concentración añadida a la dieta con las concentraciones usadas en investigaciones de laboratorio que son más altas (**cuadros 13.2** y **13.3**). Cuando hay una dosificación elevada de aceites esenciales el consumo de alimento y la tasa de conversión son reducidos.

**Cuadro 13.2 Valores BA50* para los 10 aceites esenciales y compuestos oleosos más activos contra todas las cepas de las bacterias probadas**

| Aceite/compuesto | *E. coli* RM 1484 | *S. enterica* RM 1309 | *C. jejuni* RM 1221 | *L. monocytogenes* RM 2388 |
|---|---|---|---|---|
| Cinamaldehído | 0.06 | 0.04 | 0.003 | 0.02 |
| Timol | 0.06 | 0.03 | 0.02 | 0.08 |
| Orégano español | 0.05 | 0.05 | 0.01 | 0.07 |
| Carvacrol | 0.06 | 0.05 | 0.01 | 0.08 |
| Orégano origanum | 0.05 | 0.05 | 0.02 | 0.08 |
| Eugenol | 0.11 | 0.09 | 0.02 | 0.06 |
| Hoja de canela | 0.13 | 0.08 | 0.03 | 0.09 |
| Tomillo | 0.05 | 0.05 | 0.02 | 0.09 |
| Hoja de laurel | 0.13 | 0.13 | 0.03 | 0.07 |
| Clavo | 0.13 | 0.13 | 0.02 | 0.07 |

* Valor BA50 = concentración (%) del aceite esencial o compuesto oleoso que mata al 50% de las bacterias durante 60 minutos de incubación.

**Cuadro 13.3 Análisis de CMI de un muestreo de aceites esenciales de plantas en comparación con un antibiótico promotor de crecimiento contra varias cepas patógenas (concentración en ppm)**

| Aceite | *E. coli* | *S. typhimurium* | *Campylobacter* | *C. perfringens* |
|---|---|---|---|---|
| Árbol de té | 1 250 | 1 000 | 1 250 | 1 000 |
| Romarin | 200 | 400 | 400 | 100 |
| Orégano | 400 | 400 | 400 | 800 |
| Canela | 400 | 400 | 200 | 400 |
| Pimiento | NE | NE | NE | 50 |
| Ajo | 500 | 500 | NE | 100 |
| Olaquindox | 10 | 20 | 20 | NE |

El **cuadro 13.4** presenta los pocos efectos de los aceites esenciales sobre la liberación fecal de oocistos de coccidias, dato que contrasta con un claro aumento en el rendimiento productivo de la parvada.

## ❑ Canela (*Cinnamomum cassia*)

Ha quedado demostrado que los aceites esenciales de canela (*Cinnamomum cassia*), en particular los extractos alcohólicos poseen propiedades antimicrobianas *in vitro* contra *B.cereus* y *Helicobacter pylori*. Asimismo, la combinación de estos extractos con nisina acelera la muerte de *S. typhimurium* y *E. coli* en alimentos, por ejemplo en jugos de frutas. El extracto ha sido empleado junto con la cebollina (*Allium tuberosum*) y *Cornus officinalis* como antibacterianos en alimentos tan diversos

**Cuadro 13.4 Efecto del timol/carbacrol (T+C) (1:1) en el promedio de la ingesta de alimento diaria (ID), aumento de peso diario (APD), peso final (PF), eficiencia en conversión de alimento (ECA), resultado de sangre fecal y producción total de oocistos en pollitos infectados con *Eimeria acervulina***

| Tratamiento | n | No infectados no tratados | Infectados no tratados | 125 ppm T+C | 250 ppm T+C | 1 000 ppm T+C | Valor P | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Trat | dosis |
| ID: g/pollo/día (d 23-43) | 6 | 116.6 | 96.8 a | 116 ab | 118.3 b | 112.5 ab | <0.05 | NE |
| APD (g) (d 23-43) | 6 | 53.8 | 38.6 a | 52.3 bc | 54 c | 50.4 bc | <0.001 | NE |
| PF final (g) | 6 | 1 588 c | 1 306 a | 1 567 bc | 1 618 c | 1 536 bc | <0.001 | NE |
| ECA (aumento al alimento, d 23-43) | 6 | 0.46 | 0.35 | 0.41 | 0.42 | 0.39 | 0.055 | NE |
| Resultado de sangre fecal | 6 | 0 | 2.35 a | 1.10 b | 0.65 b | 0.88 b | <0.001 | NE |
| Oocistos totales (log 10) | 6 | - | 9.15 | 9.15 | 9.04 | 9.09 | NE | NE |

como carne, jugo de naranja y leche, para inhibir el crecimiento de *E. coli*. El extracto de canela (80 ml/día) más antibioticoterapia resulta más eficaz para el tratamiento de infecciones con *H. pylori* en el hombre y no fueron detectados efectos colaterales. En estudios de toxicidad aguda del extracto alcohólico de canela a dosis de 0.5, 1 o 3 g/kg en ratones o en forma crónica (100 mg/kg/día) quedó establecido que no hay efectos ponderables de toxicidad. De manera sorpresiva, el extracto de canela al 67% en etanol/agua inhibe la actividad de ciertas endotoxinas bacterianas y fue demostrado que el extracto de *Cinnamomum zeylanicum* tiene efecto antimicótico, aun en cepas de ketoconazol-resistentes con CMI de 0.05 a 30 mg/ml. El efecto antibacteriano de la canela es ponderable aun en las golosinas con CMI que fluctúan entre 25 y 100 mg/ml.

El análisis fitoquímico del aceite esencial de canela identifica al cinamaldehído (CNA, 1), al 2-hidroxicinamaldehído (2-CNA), la cumarina y al cinamil acetato como los principales componentes con actividad biológica. Ya aisladas algunas de estas fracciones tienen actividad importante contra *Clostridium perfringens* y *Bacteroides fragilis* en sensidiscos de 500 µg. A manera de comparación con la bacitracina, el cuadro 13.3 muestra los valores de CMI de varios extractos o aceites esenciales, entre ellos el de canela.

## ❑ *Curcuma longa* (cúrcuma o curcumina)

*Curcuma longa* es una hierba perenne de la familia de *Zingiberaceae* y es de uso tradicional en la medicina china y ayurvédica. Los curcuminoides son un grupo de compuestos fenólicos aislados de la raíz de *C. longa* y son considerados como poseedores de efectos antibacterianos, antiinflamatorios, insecticidas, antineoplásicos e incluso analgésicos en virtud de sus principios activos identificados como monoterpenoides, sesquiterpenoides y curcuminoides. Además promueven la cicatrización y reducen la expresión de genes de resistencia de bacterias. Una segunda fracción del extracto oleoso de la curcumina contiene arturmerona, turmerona y burlona que tienen una bien definida acción contra *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, y el extracto metabólico del polvo de curcumina rizoma y la planta completa inhibe el crecimiento de *H. pylori in vitro* con valores de CMI de 6.25 a 50 µg/ml. El extracto de curcumina inhibe la producción de aflatoxinas, por lo menos *in vitro* a concentraciones de 5 a 10 mg/ml, aunque no todos los extractos son útiles ni todas las especies de *Aspergillus* son sensibles.

## ❑ *Laurus nobilis* (hoja de laurel)

Las hojas de laurel son varias especies de hojas aromáticas de la familia Lauraceae. Su uso en la cocina es en forma fresca o desecada. Hay varias fuentes de estas hojas: laurel verdadero (*Laurus nobilis*), el laurel de California (*Umbellularia californica*) y el laurel de la India del árbol *Cinnamomum tejpata*. El aceite esencial del laurel tiene actividad antibacteriana contra *S. enterica* y *E. coli*. El extracto logrado con *n*-hexano tiene propiedades citotóxicas, pero al parecer de poca consecuencia para el consumidor. Todavía no hay ensayos formales para verificar su efecto en aves.

## ❑ *Piper nigrum* (pimienta negra)

La pimienta negra (*P. nigrum*) es usada en la medicina herbolaria en el tratamiento del asma, de la indigestión crónica, para contrarrestar toxinas de colon y colitis, en el control de la obesidad, sinusitis, como febrífugo y contra la diarrea. Tanto el extracto alcohólico como el acuoso tienen actividad antimicrobiana demostrada en contra de *Staphylococcus aureus*-penicilina resistentes. Además un alcaloide pungente de la pimienta denominado "piperina 1[5(1,3-benzodioxol-5-ilo)-1-oxo-2,4, pentadienil] piperidina", favorece la absorción de diversos fármacos y puede mejorar la biodisponibilidad en aves de algunos antimicrobianos, aunque la obtención de este efecto es desconocida. La piperina es absorbida de manera rápida y eficaz del TGI y al parecer facilita la absorción de otros fármacos. Tiene cierto efecto hepatoprotector (p. ej., contra tert-butil hidroperóxido y tetracloruro de carbono). La mezcla de cúrcuma o curcumina, chile rojo y pimienta negra facilitan la acción exocrina del páncreas, de la secreción ácida del estómago y secreción biliar. Estos efectos son postulados como promotores de la digestión y mejoradores del rendimiento de las parvadas.

## ❑ *Syzgium aromaticum* (clavo de olor) (*Syn-Eugenia caryophyllus, Eugenia caryophyllata, Eugenia aromatica, Caryophyllus aromaticum*)

Los aceites esenciales del clavo de olor tienen acción antimicrobiana, por ejemplo contra *E. coli*, *L. monocytogenes*, *S. enterica*, y contra microorganismos de la putrefacción como *Pseudomonas fluorescens* y *Serratia liquefaciens* K y grampositivas como *Brochothrix thermosphacta*, *Carnobacterium piscicola*, *Lactobacillus curvatus* y *Lactobacillus*. Estos efectos son logrados a una dilución de 1/100 de los aceites del clavo, debido en buena medida a las concentraciones de los principios activos eugenol y cinamaldehído. Los extractos alcohólicos son más activos y hay identificados principios activos como el 5,7-dihidroxi-2-metilcromona 8-C-β-D-glucopiranósido, biflorina, kaempferol, ramnocitrina, miricetina, ácido gálico, ácido elágico y ácido oleanólico.

## ❑ *Thymus vulgaris* (tomillo)

Es extendido el uso del aceite de tomillo como antimicrobiano y antioxidante natural. Así como es reconocida su eficacia inhibitoria contra *Clostridium botulinum* y *Clostridium perfringens*. Su efecto contra gramnegativos es más débil que en contra de grampositivos. Los principales principios activos del extracto alcohólico son el timol y carvacrol; aislados tienen actividad inhibitoria marcada contra *Bacillus subtilis*, *S. sonnei*, *E. coli*. Más aún, el extracto acuoso de tomillo inhibe a *H. pylori*. También quedó demostrado que el timol disminuye las cuentas viables de *S. typhimurium* en agar nutritivo, mientras que el carvacrol (que también está en el orégano) inhibe al patógeno *Bacillus cereus*. Las diluciones mayores con eficacia inhibitoria son 0.03% (v/v) de aceite de tomillo contra *Candida albicans* y *E. coli* y *Shigella sonnei*. El pH y la concentración de NaCl afectan la actividad del aceite y extractos del tomillo.

El aceite de tomillo tiene actividad contra *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *E. coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes*, *S. enterica*, *E. coli*, *L monocytogenes, S. enterica* y *C. jejuni*. Al alimentar a ponedoras con mezclas de ajo (*Allium sativum*), salvia (*Salvia officinalis*), alcaraveas (*Carum carvi*), menta (*Mentha piperita*), hinojo (*Foeniculum vulgare*), tomillo (*Thymus vulgaris*), paprica (*Capsicum annuum*), mejorana (*Majorana hortensis*) y cardamomo (*Elettaria cardamomum*), el sabor del huevo mejoró significativamente en pruebas doble ciegas para el cocinero y el catador.

## ❑ *Zingiber officinale* (jengibre)

El extracto alcohólico de los rizomas de jengibre (*Zinziber officinale*) tiene efecto antibacteriano, tanto contra grampositivas como gramnegativas. Además tiene efecto antiinflamatorio, analgésico, antipirético y su toxicidad es virtualmente nula. Entre los principios activos mencionados están: 6,8,10-jengibreol y 6-shogoal que asilados inhiben el crecimiento de *H. pylori* en concentraciones de 0.78 a 12.5 µg/ml. Además el extracto de jengibre tiene eficacia inhibitoria contra *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* con excelentes valores de CMI que fluctúan entre 0.0003 y 0.7 µg/ml.

## ❑ Ácidos orgánicos

Han sido utilizados ampliamente en producción porcina y de manera reciente en aves. En esta última especie son necesarias consideraciones aparte, dados los pH de los compartimientos de las aves comerciales. Son utilizados para reemplazar el uso de antimicrobianos-promotores del crecimiento, pero pueden tener efectos terapéuticos específicos como la prevención de la enteritis necrótica y la reducción de la liberación fecal de *Salmonella* sp y *Campylobacter* sp. Su efecto promotor es reconocido de manera empírica, no obstante, son contadas las publicaciones científicas que los evalúan en cuanto a su impacto en poblaciones bacterianas, salud de la parvada, impacto de los pH, etc. Dado que la biodisponibilidad de las tetraciclinas en general (oxitetraciclina en particular) aumenta acidificando los alimentos, es posible su uso para mejorar este rubro. En el **cuadro 13.5** son presentados los principales ácidos orgánicos potencialmente usados en aves y en el **cuadro 13.6** las principales poblaciones microbianas y los pH de los distintos segmentos del TGI de las aves.

### *Mecanismo de acción*

El punto básico que explica el mecanismo de acción de los ácidos orgánicos en bacterias es que en su forma no disociada (no ionizada, lipofílica) pueden penetrar la pared bacteriana, disociarse en el medio interno (pH = 7.85 ± 0.05 para *E. coli*) donde queda atrapado y altera su fisiología normal al ceder protones y con ello altera el balance osmótico. Entonces el medio interno es acidificado y como las bacterias no pueden mantener un diferencial de pH con el medio externo, las bombas $H^+$ - ATPasa son activadas y reducen el pH de la bacteria aún más. Este fenómeno consume energía y

**Cuadro 13.5 Fórmulas y características físicas y químicas de ácidos orgánicos usados como acidificantes dietéticos**

| Tipo de ácido/sal | Fórmula | Peso molecular | pKa | Solubilidad en $H_2O$ | Corrosividad | Valor MEn MJ/kg | Sabor |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ácido fórmico | H—COOH | 46 | 3.75 | • | +++ | 11.34 | – |
| Ácido acético | $CH_3$—COOH | 60 | 4.76 | • | ++ | 12.19 | -0 |
| Ácido propiónico | $CH_3CH_2$—COOH | 74 | 4.88 | • | ++ | 17.78 | -0 |
| Ácido butírico | $CH_3CH_2CH_2$—COOH | 88 | 4.82 | • | + | 22.43 | + |
| Ácido láctico | $CH_3$CHOH—COOH | 90 | 3.83 | V | + | 14.53 | ++ |
| Ácido sórbico | $CH_3$CH=CHCH=CH—COOH | 112 | 4.76 | S | + | | 0 |
| Ácido fumárico | HOOC-CH=CH—COOH | 134 | 3.02 | S | + | | 0 |
| Ácido málico | HOOC—$CH_2$CHOH—COOH | 150 | 3.4 y 5.1 | • | 0 | 9.79 | |
| Ácido tartárico | HOOC—CHOHCHOH—COOH | 192 | 2.9 y 4.2 | V | + | | |
| Ácido cítrico | HOOC—$CH_2$C(OH)(COOH) $CH_2$—COOH | 98 | 3.1, 4.8 y 6.4 | V | 0 | 10.29 | ++ |
| Ácido fosfórico | $H_3PO_4$ | | 2.0, 7.0 y 12.0 | ∞ | ++++ | | |
| Ca-formiato | | | | | | | – |
| Ca-propionato | | | | | | | – |
| Ca-butirato | | | | | | | + |
| Ca-citrato | | | | | | | ++ |
| Mezclas ácidas sin recubrimiento | | | | | | | |
| Mezclas ácidas recubiertas | | | | | | | |
| Ácido benzoico | (OH-)C6H5-COOH | 122 | 4.18 | | | | |

Solubilidad en $H_2O$ : ∞ = soluble en todas las proporciones; V = muy soluble, S = ligeramente soluble.
Corrosividad: 0 = no es corrosivo; de + a ++++ = ligera a altamente corrosivo.
Sabor: –= negativo; 0 = neutro; + y ++ = favorable.

detiene el crecimiento bacteriano o incluso provoca que muera la bacteria por inhibición de múltiples vías metabólicas como la glicólisis, el transporte activo-selectivo de iones y diversas señales de transducción son bloqueadas.

Hay bacterias resistentes a varios pH y pueden soportar grandes diferenciales de pH entre el medio interno y el externo. En otras palabras, la bacteria ajusta el pH del interior de la bacteria al pH acídico del exterior, y los ácidos orgánicos vuelven a salir del citoplasma de las eucariotas al medio hasta formar un equilibrio que puede soportar la bacteria.

Los ácidos orgánicos de diferentes fabricantes pueden dar resultados distintos en función de cómo vengan preparados farmacéuticamente, y la forma en que puedan quedar en mayor proporción no-disociados en el segmento del TGI que sea considerado como clave para el control de una población bacteriana dada.

**Cuadro 13.6 La subdivisión del tubo gastrointestinal (TGI) en aves en relación con su población microbiana y pH: buche, proventrículo, íleon, intestino, colon y cloaca**

| Microflora hasta la 3a. semana | Segmento del GI | pH | Tiempo de estancia (min) | Microflora adulta de residencia |
|---|---|---|---|---|
| Estreptococos [1]<br>Coliformes [1]<br>Lactobacillos [1] | Buche | 4.5-5.3 | 45 | Estreptococos [1]<br>Coliformes [1]<br>Lactobacilos [1] |
| Estreptococos [1]<br>Coliformes [1]<br>Lactobacilos [1] | Proventrículo y molleja | 2.0-4.5 | 70 | Estreptococos [1]<br>Coliformes [1]<br>Lactobacilos [1] |
| Streptococos [1]<br>Coliformes [1]<br>Lactobacilos [1] | Íleon | 5.6-7.9 | 160-200 | Estreptococos [1v]<br>Coliformes [1]<br>Lactobacilos [1] |
| Estreptococos [1]<br>Coliformes [1]<br>Lactobacilos [1] | Intestino | 5.8-6.8 | 120 | Bacteroides [1]<br>Bifidobacteria [1]<br>Pepto streptococos [1]<br>Clostridia [1]<br>Bacteria propiónica [1] |
| Estreptococos [1]<br>Coliformes [1]<br>Lactobacilos [3] | Colon y cloaca | 6.3-7.7 | 30-50 | Eubacteria [1]<br>Combinación de bacteria ileal e intestinal [2] |

[1] dominante; [2] predominante; [3] significativo.

## Lecturas recomendadas


Burkey T.E., S.S. Dritz, J.E. Minton. Effect of dose of chlorate on growth performance of nursery pigs. Swine Day 2002, Report of Progress 897. Kansas State Agricultural Experiment Station and Cooperative Extension Service. 2002.

Burnham M.R., J.A. Byrd, J.L. McReynolds, R.C. Anderson, L.F. Kubena, K.M. Bischoff, T.R. Callaway, T.L. Crippen, K.J. Genovese, D.J. Nisbet, *et al*. Evaluation of an experimental chlorate product as a feed supplement to reduce *Salmonella*. Jan. 2003. Abstracts #105, Concurrent Meetings of International Poultry Scientific Forum, Georgia World Congress Center, Atlanta, Georgia, 2003.

Burt S.A., R.D. Reinders. Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* O157:H7. 2003, Lett Appl Microbiol, 2003; Vol. 36, No. 3, 162-167.

Callaway T.R., R.C. Anderson, T.J. Anderson, T.L. Poole, K.M. Bischoff, L.F. Kubena, D.J. Nisbet *Escherichia coli* O157: H7 becomes resistant to sodium chlorate in pure culture but not in mixed culture or in vivo. Journal of Applied. Microbiology, 2001; Vol. 91, No. 3, 427-434.

Foegeding P.M., Busta F.F.: Chemical food preservatives: *Disinfection, sterilization and preservation.* (S.S Block editor) Lea & Febiger, Philadelphia, PA. 1991.

Gauthier R. Intestinal health, the key to productivity: the case of orgnic acids. 2002. Precongreso Científico Avícola IASA. XXVII Convention ANECA-WPDC, Puerto Vallarta, Mexico, 2002.

Greiner L.L., T.S. Stahly, T. Stanton. Evaluation of the Antimicrobial Activity of Natural Animal Proteins/Peptides In Vitro. Report ASL-R 658. Department of Animal Science, Iowa State University.

Guenther K.L., S.E.. Higgins, B.M. Hargis, W.E. Huff, L.A. Newberry *et al*. Bacteriophage Attachment and Penetration to Host Organisms May not Influence Host Specificity Jan. 2003, Abstracts # 28, Concurrent Meetings of International Poultry Scientific Forum, Georgia World Congress Center, Atlanta, Georgia, 2003.

Higgins S.E., K.L. Guenther, L.R. Bielke, C.D. Sartor, L.A. Newberry, B.M. Hargis *et al*. Bacteriophage Selection and Application for Reduction of *Salmonella enteritidis* in Young Poultry. Jan. 2003, Abstracts # 220, Concurrent Meetings of International Poultry Scientific Forum, Georgia World Congress Center, Atlanta, Georgia., 2003.

Huff W.E., G.R. Huff, N.C. Rath, *J.M.* Balog, A.M. Donoghue *et al*. Treating an *Escherichia coli* Respiratory Infection with Bacteriophage Administered an Aerosol Spray or Intramuscular Injection, Jan. 2003, Abstracts # 97, Concurrent Meetings of International Poultry Scientific Forum, Georgia World Congress Center, Atlanta, Georgia, 2003.

Huff W.E., G.R. Huff, N.C. Rath, J.M. Balog, H. Xie, P.A. Moore Jr., A.M. Donoghue *et al*. Prevention of *Escherichia coli* Respiratory Infection in Broiler Chickens with Bacteriophage (SPR02), 2002, Poultry Science, 2002; Vol. 81: 437-441.

Ibrir F., H.M.R. Greathead, J.M. Forbes. The effect of thymol/carvacrol treatments on the performance of broiler chickens infected with *Eimeria acervulina*. 2002, Proceedings of the Nutrition Society, 2002; Vol. 61, No. OCB.

Joerger R.D. Alternatives to Antibiotics; Bacteriocins, Antimicrobial Peptides and Bacteriophages, 2003, Poultry Science, 2003; Vol. 82, 640-647.

Kamel C. A novel look at a classical approach of plant extracts. 2000, Feedmix, 2000; Vol. 8, No. 3.

Koczulla A.R., R. Bals. Antimicrobial peptides: current status and therapeutic potential. Drugs; Vol. 2003, No. 4, 389-406.

Lambert R.J., M. Stratford. Weak acid preservatives: modeling microbial inhibition and response. Journal of Applied Microbiology, 1999; Vol. 86, 157-164.

Lambert R.J.W., P.N. Skandamis, P.J. Coote, G.-J.E. Nychas *et al*. A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action or oregano essential oil, thymol and carvacrol. Journal of Applied Microbiology, 2001, Vol. 91, 453-462.

Lis-Balchin M. Feed Additives as Alternatives to Antibiotic Growth Promoters: Botanicals. Proceedings, 9th International Symposium on Digestive Physiology in Pigs, 2003, Vol.1. Banff, Canada.

Lowenthal J.W. New Therapeutics for Poultry. Therapeutic applications of chicken interferon gamma (ChIFN-g) in poultry. A report for the Rural Industries Research and Development Corporation, 2001; Publication No. 01/149, Victoria, Australia.

McGraw L. Feeding Sodium Chlorate to Livestock to Kill *Salmonella* and *E. coli* (brief article). March 2001. Agricultural Research Magazine, March 2001; http://www.nps.ars.usda.gov

Mendel Friedman, Philip R. Henika, Robert E. Mendrell. Bactericidal Activities of Plant Essential Oils and Some of their Isolated Constituents against *Campylobacter jejuni, Escherichia coli, Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica*. 2002, Journal of Food Protection, Vol. 65, 2002; No. 10: 1545-1560.

Mine Y., J. Nolan-Kovacs. Chicken egg yolk antibodies as therapeutics in enteric infectious disease: a review. 2002, J Med Food, 2002; Vol. 5, No. 3: 159-169.

Moore R.W., J.A. Byrd, K.D. Knape, R.C. Anderson, R.R. Callaway, T.S. Edrington, L.F. Kubena, D.J. Nisbet. The effect of an experimental chlorate compound on *Salmonella* recovery of turkeys when administered prior to feed and water withdrawal, Jan. 2002, Abstracts # 67, Concurrent Meeting of The Southern Conference on Avian Diseases, 43rd Annual Meeting, Atlanta, Georgia, 2002.

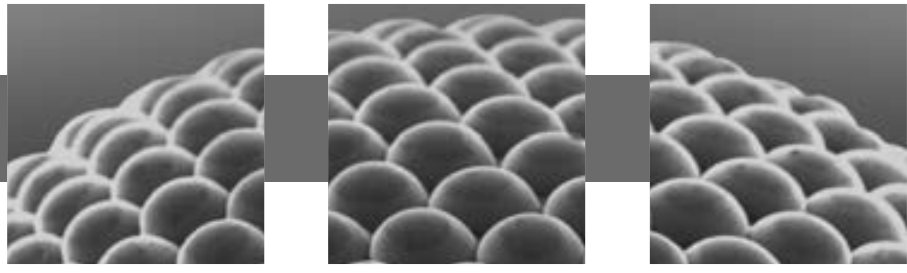
Mroz Z. Organic Acids of Various Origin and Physico-Chemical Forms as Potential Alternatives to Antibiotic Growth Promoters for Pigs. Proceedings, 9th International Symposium on Digestive Physiology in Pigs. 2003; Vol. 1. Banff, Canada.

P.T., M. Robinson, F.B. Daniel, *G.R. Olsonet al*. The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. Drug Chem Toxicology. 1995; Vol. 18, No. 2- 3: 185-199.

Presser K.A., D.A. Ratkowsky, T. Ross. Modelling the growth rate of *Escherichia coli* as a function of pH and lactic acid concentration. Applied & Environmental Microbiology, June 1997; Vol. 63, No. 6: 2335-2360.

Roe A.J., D. McLaggan, I. Davidson, C. O'Byrne, I.R. Booth. Perturbation of anion balance during inhibition of growth of *Escherichia coli* by weak acids. Journal of Bacteriology (1998); Vol. 180, No. 4: 767-772.

# Capítulo 14



# Bioequivalencias

## Introducción

Un problema que el médico veterinario enfrenta a diario en muchos países es la sustitución del uso de medicamentos originales (de referencia) por medicamentos similares (genéricos, símiles o intercambiables). A efectos de llevar a cabo de manera eficiente esta sustitución es indispensable disponer de la evidencia científica que le permita conocer el desempeño farmacocinético, en especial de la biodisponibilidad de este sustituto en relación al original, para lo cual es imprescindible realizar estudios de bioequivalencia, mismos que deben aportar suficiente prueba como para decidir o no la sustitución.

La premisa inicial es demostrar que el principio activo del medicamento genérico tiene el mismo desempeño farmacocinético que el original, para poder considerarlo como intercambiable y entonces que la evidencia de eficacia clínica y seguridad del preparado de referencia original sea aplicado al genérico.

Dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si contienen el o los mismos principios activos en similar forma farmacéutica para la misma vía de administración y cumplen con los requisitos establecidos en la farmacopea (identidad, potencia, pureza, uniformidad del contenido, velocidad de disolución, etc.); asimismo, dos productos equivalentes farmacéuticos son considerados equivalentes biológicos o bioequivalentes cuando la diferencia entre la magnitud y la velocidad de absorción (biodisponibilidad) del principio activo en ambos productos no es estadísticamente significativa (80-125% con respecto al de referencia) en una misma matriz o modelo biológico. Dado lo anterior, una equivalencia químico-farmacéutica no implica ser una bioequivalencia.

Al realizar estudios de bioequivalencias el objetivo es buscar que la biodisponibilidad del o los productos evaluados no difieran en más de 20% con respecto al de referencia. La tolerancia propuesta es del 20% que no tiene consecuencias clínicas relevantes en un tratamiento. El sobrepasar estos límites en mayor o menor grado genera diferencias clínicamente relevantes en la intensidad del efecto terapéutico, o en efectos colaterales.

Los principales parámetros de biodisponibilidad evaluados para definir la existencia o falta de bioequivalencias son el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima ($C_{máx}$), la relación $C_{máx}$/AUC y la vida media de eliminación ($t_{1/2\ \beta}$). Estas variables permiten la cuantificación de la cantidad y velocidad de absorción y tasa de eliminación del fármaco. En los **cuadros 14.1** y **14.2** se presentan los criterios aceptados por diversos países para determinar bioequivalencias en genéricos y los puntos clave a considerar para un buen diseño experimental.

La Dirección Federal de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) asigna límites de confiabilidad del 90% en bioequivalencia cuando los valores para el AUC y

**Cuadro 14.1 Comparación de algunos requerimientos de bioequivalencias entre Estados Unidos, Canadá y la Comunidad Económica Europea**

| Evaluación | FDA | TPD | EMEA |
|---|---|---|---|
| Principales parámetros de evaluación | $C_{máx}AUC_{0t}AUC_{\alpha}$ | $C_{máx1}AUC_{0}$ | $C_{máx1}AUC_{0t}AUC_{\alpha}$ |
| CI en $C_{máx}$ | Sí, 80-125 | Sí, 80-125 | Sí, 80-120 |
| Metabolitos | Como soporte cuando se forma durante/después del | No usualmente | Sí, cuando el fármaco es el proceso de absorción un profármaco y el metabolito ayuda a mejorar su eficacia |
| Estado estable | No | Sí, cuando los valores de $AUC_x/AUC_{\alpha}$ son inferiores al 80% | Sí, cuando la formulación es de liberación sostenida o transdermal |
| Efecto del alimento | Sí, siempre y cuando el alimento afecte los niveles | Sí, siempre y cuando el alimento afecte los niveles | Sí, siempre y cuando el alimento afecte los niveles |
| Porcentaje mínimo de la AUC observada | Mayor al 88% | Mayor al 80% | Mayor al 80% |

FDA = Estados Unidos ("Food and Drug Administration); TPD = Canadá ("Therapeutic Products Directorate"); EMEA = Comunidad Económica Europea ("European Agency for the Evaluation of Medicinal Products"); $C_{máx}$ = máxima concentración obtenida; $AUC_0$ = área bajo la curva concentración/tiempo del tiempo 0 a la última concentración detectable; $AUC_{\alpha}$ = área bajo la curva concentración/tiempo extrapolada a infinito.

**Cuadro 14.2 Puntos clave a considerar propuestos por varios organismos internacionales para la valoración de las bioequivalencias**

- La dosis a utilizar.
- El diseño de dosis única o dosis múltiple.
- El diseño paralelo o cruzado, repetido o no.
- La formulación de referencia.
- La duración del periodo de lavado.
- Sexo, raza, edad, estado de salud.
- El número de muestras para hacer el perfil.
- Sistemática de tratamiento de los datos farmacocinéticos.
- Forma de estimación de la constante de eliminación.
- Cálculo del área extrapolada.

$C_{máx}$ con respecto al producto de referencia están en 80 a 125%, con lo cual acepta una variación del 20% en límite inferior y 25% en límite superior.

## ❑ Bioequivalencias

El objetivo principal de los estudios de bioequivalencia es comparar dos formulaciones diferentes de un mismo principio activo para establecer su similitud. Es común la creencia de que estas prácticas son utilizadas en su mayoría para evaluar la bioequivalencia de medicamentos genéricos; la realidad es otra, ya que esta serie de procedimientos realizados proporcionan datos mucho más importantes en otras áreas como en la fase de desarrollo de un fármaco, las evaluaciones terapéuticas de distintos vehículos y por último la etapa de comercialización de los productos.

Así, gran parte de las presentaciones farmacéuticas disponibles comercialmente tienen, al menos, pocas distinciones de las utilizadas durante las primeras fases de desarrollo clínico. Por ejemplo, los primeros ensayos suelen hacerse con presentaciones parenterales para después evaluarse, por vía oral, y corroborar así que la biodisponibilidad por esta vía no difiere mucho o es aceptable, y que su eficacia terapéutica al administrarse en las aves a nivel tinaco es aceptable.

Incluso, durante la etapa de comercialización del medicamento es susceptible de cambios, en ocasiones, en la composición de los excipientes o en el proceso de obtención o fabricación de la materia prima y de los vehículos, lo que también supone la obligación de establecer bioequivalencia con la presentación preliminar disponible en el mercado a fin de demostrar la similitud entre ambas.

Dos fármacos son considerados equivalentes desde el punto de vista farmacéutico cuando contienen el mismo principio activo y vehículos, y son idénticos en dosis y potencia. Si bien, en un principio era admitido que dos equivalentes químicos o farmacéuticos eran bioequivalentes mientras no demostraran lo contrario, hoy en día esta premisa no es válida; en general, dos equivalentes farmacéuticos no son bioequivalentes mientras no sea demostrado que sí lo son. Dos presentaciones farmacéuticas serán bioequivalentes si los equivalentes químicos o farmacéuticos tienen una misma biodisponibilidad tras la administración de las mismas dosis molares en idénticas condiciones experimentales.

Por otro lado, la biodisponibilidad es definida como la cantidad de fármaco que llega de manera activa a la circulación sistémica y la velocidad a la que accede cuando es administrado a las mismas dosis y bajo idénticas condiciones experimentales. No siempre es preciso realizar ensayos clínicos de biodisponibilidad y bioequivalencia (BD/BE) para aceptar la bioequivalencia e intercambiabilidad de dos productos con la misma dosis, preparación y principio activo. De hecho, la propia FDA indica que no es factible ni deseable realizar estudios de BD/BE para todos los fármacos.

Tal es el caso de la mayoría de los fármacos de administración endovenosa, en la cual el 100% del fármaco está disuelto en la sangre y no requiere atravesar ninguna barrera, y todo lo contrario sucede con los productos de administración oral, intramuscular, subcutánea, ótica, oftálmica, etc., los cuales requieren la comprobación de sus biodisponibilidades en comparación al producto original. Más aún, debe constatarse con las técnicas analíticas adecuadas que la biodisponibilidad del principio activo y metabolitos no difieren en detalles químicos como su isomerismo (levo-dextro), cis-trans, etcétera.

Así, el genérico debe tener la misma composición cualitativa y cuantitativa de principio activo que el preparado de referencia. Por otro lado, tanto el o los principios activos como los excipientes deben haber mostrado con anterioridad su seguridad al haberse empleado para otros preparados, para lo cual no es necesario hacer pruebas, pues las evidencias bibliográficas y registros previos son suficientes.

Para realizar el registro del preparado genérico las autoridades competentes exigen un "*dossier"* o expediente en el que sean indicadas las características de la materia prima que conforma el producto y las cualidades físico-químicas, biofarmacéuticas, esterilidad, límites de impurezas, el método de síntesis utilizado y los controles de calidad realizados.

También deben llevarse a cabo estudios de estabilidad del preparado, tanto a largo plazo y tiempo real (25°C, 60% de humedad relativa) así como en condiciones aceleradas (40°C, 75% de humedad relativa) para conocer el tiempo que garantice la conservación de las condiciones de seguridad, estabilidad, y al final es obligatorio presentar pruebas que sustenten la eficacia del producto. A medida que son fabricados estos preparados se estudia la capacidad que tienen para disolverse bajo diferentes condiciones.

Por último, estos estudios culminan con una comparación con el preparado de referencia para conocer las características similares. Estas evaluaciones en principio son realizadas *in vitro* bajo condiciones controladas y que semejan a las de la especie y vía de administración a la que va dirigido el preparado, *v.gr.* cámaras de Franz, de difusión, evaporadores, membranas celulares, etcétera. Cuando los valores evaluados de estabilidad, disolución, etc., se acercan a los del producto original, es momento para realizar el ensayo clínico de bioequivalencia o evaluación *in vivo*.

Previo a la elaboración del ensayo es elaborada la validación del método para determinar las muestras. Para ello es necesario hacer una búsqueda bibliográfica exhaustiva, con el fin de conocer las características químicas del principio activo y encontrar el método de análisis o datos que puedan facilitar su obtención.

Con frecuencia el método tendrá que ser desarrollado por completo por el laboratorio investigador por falta de información; el más utilizado es el de cromatografía líquida de alta resolución

(HPLC), con diferentes sistemas de detección (ultravioleta, fluorométrico, masas, arreglo de diodos, etc.) según el fármaco a determinar.

Uno de los principales problemas que aparece en estos estudios es la búsqueda de un estándar interno, el cual consiste en un compuesto con características similares al analizado, que al realizar la evaluación aparecerá en las curvas de detección del fármaco clave, y que sirve como referencia para cuantificar con exactitud las concentraciones del fármaco estudiado y posibles errores de identificación del o de los compuestos ya que en algunas ocasiones el compuesto detectado no es el correcto.

Parte importante en los análisis de productos en medicina veterinaria son los límites de detección de los métodos ya que ellos nos ayudarán a verificar además tiempos de retiro. Durante la validación del método debe tenerse en cuenta que los tiempos de toma de muestras del plasma o suero de los individuos del estudio no pierdan los picos máximos de cuantificación del principio activo, esto es esencial cuando las concentraciones que se deben cuantificar del fármaco son muy bajas, en algunos casos a nivel de nanogramos/ml (ppb), ante lo que existe una considerable posibilidad de que pequeños picos de componentes del plasma puedan interferir con la determinación; por ejemplo con las ivermectinas. En muchos fármacos es indispensable realizar la detección de los metabolitos ya que en ocasiones son activos farmacológicamente o son los que poseen la toxicidad.

Antes de realizar el ensayo de BD/BE es indispensable diseñar un protocolo que sirva para asegurar la intercambiabilidad del producto por el de referencia, para lo cual es necesario realizar búsquedas bibiliográficas que proporcionen información sobre el principio activo en cuestión, así como de su variabilidad intra e interespecie. A partir de ella es posible conocer las características del producto en cuestión y decidir las pautas principales de la evaluación, como son los tiempos de tomas de muestra, duración de la evaluación, método a utilizar para la detección del principio activo y sus metabolitos y evaluación de su palatabilidad, aunque en aves esto sea menos crítico que en otras especies. Es fundamental considerar también la estabilidad del principio activo en el o los vehículos (agua y/o alimento).

Es de suma importancia definir el objetivo principal de qué es necesario evaluar, por ejemplo, si es un producto que será administrado en aves de postura debe definirse en específico qué va a pasar con los tiempos de retiro en huevo, si es administrado en aves productoras de carne los tiempos de retiro en carne; en conclusión, todo ello nos va a definir la inocuidad del producto y si en verdad corresponden sus valores a los del producto original.

Un estudio de bioequivalencia no pretende encontrar diferencias, sino demostrar un determinado grado de igualdad, esto es, que la diferencia máxima esperada no exceda de un valor establecido. Como se mencionó con anterioridad, no basta considerar como objetivo principal la comparación de los datos farmacocinéticos entre el producto original y el evaluado, ya que para muchos fármacos existen metabolitos activos de los que va a depender su efecto terapéutico o toxicológico, recordando así que si la definición de biodisponibilidad habla sobre "la cantidad del fármaco que llega de forma activa a la circulación sistémica" existe la posibilidad de llegar a la situación de que el principio activo original sea inactivo y el efecto terapéutico dependa de algún proceso de biotransformación. En este caso lo relevante sería comparar la farmacocinética del fármaco y sus metabolitos activos.

La mayoría de las evaluaciones suelen realizarse como ensayos cruzados, con dosis única por la vía elegida, con el uso de la dosis terapéutica a evaluar y el producto original como referencia a una misma dosis y vía; en algunos casos existe la posibilidad de introducir el producto original por la vía endovenosa para realizar los cálculos de biodisponibilidad del producto con base en el 100%.

Un ensayo cruzado corresponde a dos etapas de evaluación, la primera corresponde a la lotificación de los animales y aplicación de los productos. Es asignado un tiempo de eliminación del producto que variará con la depuración de cada fármaco y el cual nos asegure que no queden residuos que interfieren con la segunda etapa en la cual son invertidos los grupos de aplicación. El tiempo en el cual es eliminado, casi en su totalidad, el fármaco del animal es denominado periodo de lavado o depuración total ("washout"), que está dado por las características propias del fármaco evaluado. Los días de "lavado" pueden ir de dos días a meses ya que deberá ser mayor para aquéllos con una vida media de eliminación (tiempo que tardan las concentraciones en reducirse a la mitad) prolongada.

No debe realizarse la segunda fase sin haberse eliminado por completo el fármaco administrado en la primera fase; así como para aquellos que ejercen un efecto de arrastre, produciendo una modificación en el organismo que pueda alterar la farmacocinética del fármaco que se administra la segunda vez.

Por lo general, el tiempo mínimo establecido de lavado es el correspondiente a 20 vidas medias de eliminación. Cuando es un producto de liberación modificada o sostenida como ocurre con los preparados LA (larga acción o larga duración), es preciso realizar una evaluación contra el producto que no presenta la característica de liberación modificada, o un ensayo con dosis múltiples, en el que en cada fase sean administrados los preparados durante varios días.

En ocasiones es necesario realizar evaluaciones de los productos con y sin ingestión de alimento, esto es en el caso de fármacos administrados por vía oral ya sea en el agua de bebida o en el alimento; es importante considerar que la dosificación en aves es muy variada e influyen un sinnúmero de factores en los procesos de absorción y sobre todo los diversos tipos de dosificación y la manutención de los animales en las granjas.

El cálculo del tamaño muestra es realizado a partir del supuesto de que la comparación es con medidas iguales y que el intervalo de confianza al 90% de la razón de estas dos medidas no excede de ± 20% del valor de referencia. De los dos parámetros principales, $C_{máx}$ y AUC, son los logaritmos de la AUC los que van a dar los valores de determinación del tamaño de la muestra.

Para calcular el número de animales que requiere un estudio de bioequivalencia es necesario conocer la variabilidad (coeficiente de variación) de los valores de AUC. Por lo general existe poca información sobre estos datos, por lo que en la mayoría de los casos se realizará una estimación del tamaño de la muestra a partir de los datos de variabilidad de estudios paralelos, que en general sobrestiman la muestra para un estudio cruzado.

Seguir estos resultados supondría un menor riesgo estadístico, pero un gasto innecesario de recursos, mientras que existiría una incertidumbre si la decisión fuera emplear un número menor de sujetos que el calculado. Es necesario mencionar que es frecuente encontrar en varios estudios

notables variabilidades, y por lo tanto no es extraño que no puedan hacerse comparaciones con otros estudios de bioequivalencias o biodisponibilidad publicados con antelación.

Como ya ha sido mencionado es importante tener conocimiento del comportamiento farmacocinético del producto a evaluar para poder definir los tiempos de muestreo. Además, es indispensable tomar una muestra al tiempo cero, la cual corresponde a la muestra de sangre previa a la dosificación de los animales, y es el punto de inicio para corroborar que los animales no habían sido medicados y tener al mismo tiempo la muestra con cero de concentración para iniciar la curva de concentración sérica o plasmática *vs.* tiempo.

En principios activos de vidas medias cortas o eliminación y absorción rápida es indispensable estrechar los tiempos de muestreo al inicio de la evaluación para evitar se pierda algún punto importante de la curva de concentración *vs.* tiempo (**figura 14.1**), donde los intervalos de muestreo pueden ser alargados. En contraste con fármacos de vidas medias, largas o incluso aquellos de liberaciones sostenidas en los cuales las concentraciones pueden mantenerse por varios días es importante mantener los muestreos al menos por un día más de lo esperado.

Si los tiempos de muestreo no son los indicados existe la posibilidad de perder datos esenciales de concentraciones plasmáticas del perfil del fármaco, que provoque a final de cuentas que tengan que desecharse algunas curvas o incluso el estudio completo.

Conocer la estabilidad de cada uno de los principios activo es requerido con el fin de poder manejar las muestras de manera correcta y saber si será extraído suero o plasma. Los productos inestables tienen que procesarse lo más rápido posible y sumergirse en nitrógeno líquido lo más pronto posible, pues los productos estables dan un mayor tiempo de manejo de las muestras. Asimismo, en algunos casos no existirán problemas de estabilidad para mantener en refrigeración o incluso a temperatura ambiente, mientras que en otros será indispensable su almacenamiento en congeladores a −70°C.

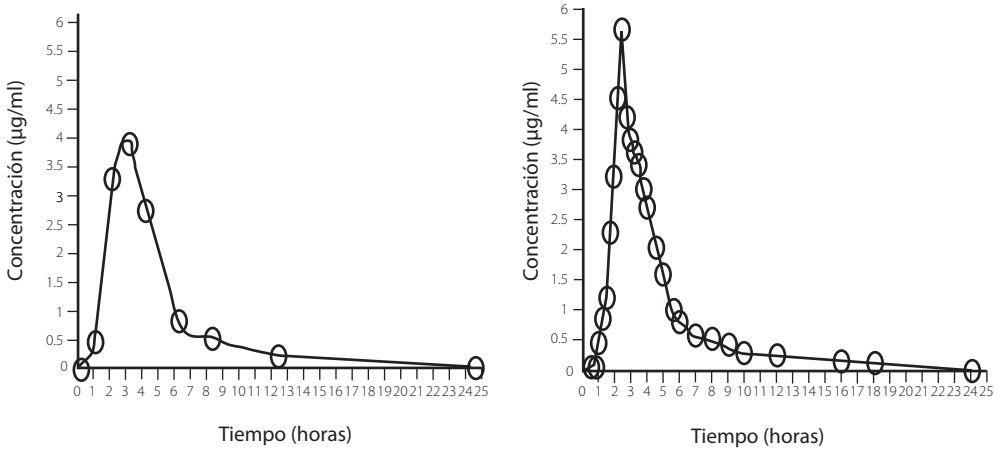



**Figura 14.1** Importancia de los tiempos de muestreo en la valoración de un perfil farmacocinético. Las dos curvas corresponden a la misma dosis de un mismo animal, variando únicamente los tiempos de muestreo.

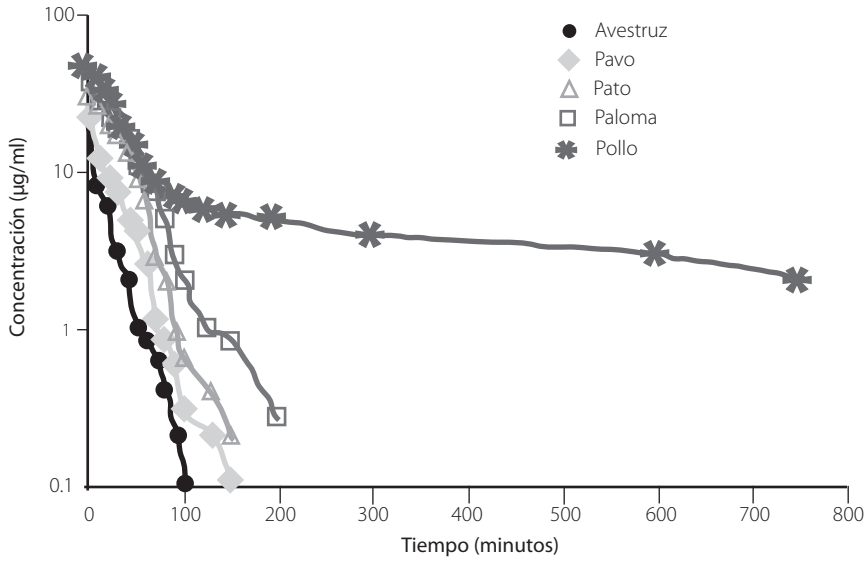



**Figura 14.2** Promedio de las concentraciones plasmáticas de flunixin IV a dosis de 1.1 mg/kg en cinco especies distintas de aves (avestruz, pavo, pato, pollo, paloma).

Los criterios de inclusión y exclusión son de suma importancia al elegir a los animales que van a formar parte del estudio, ya que la premisa es tener la menor variabilidad posible. El ejemplo de esto es la especie de ave elegida, ya que existe una gran variabilidad farmacocinética entre especies (**figura 14.2**), las edades de las aves a evaluar (**figura 14.3**), así como el comparar la farmacocinética de preparados en aves sanas y en aves enfermas (**figura 14.4** y **cuadro 14.3**). Asimismo, es indispen-

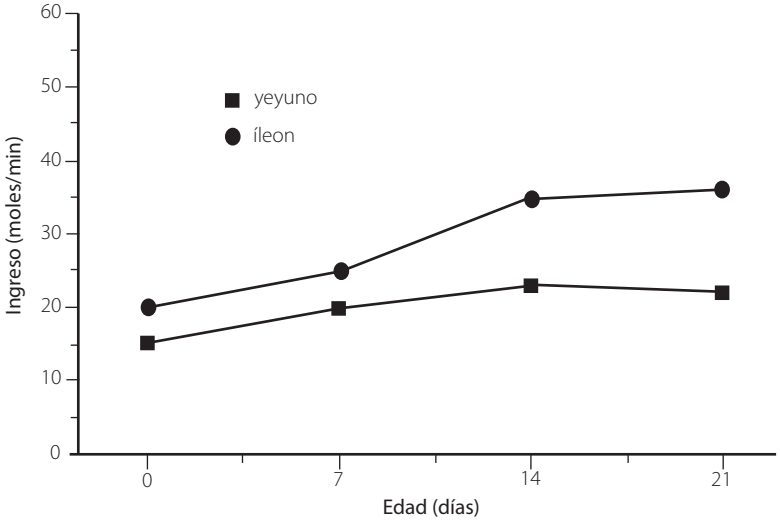



**Figura 14.3** Absorción intestinal de triptófano en aves a diversas edades.

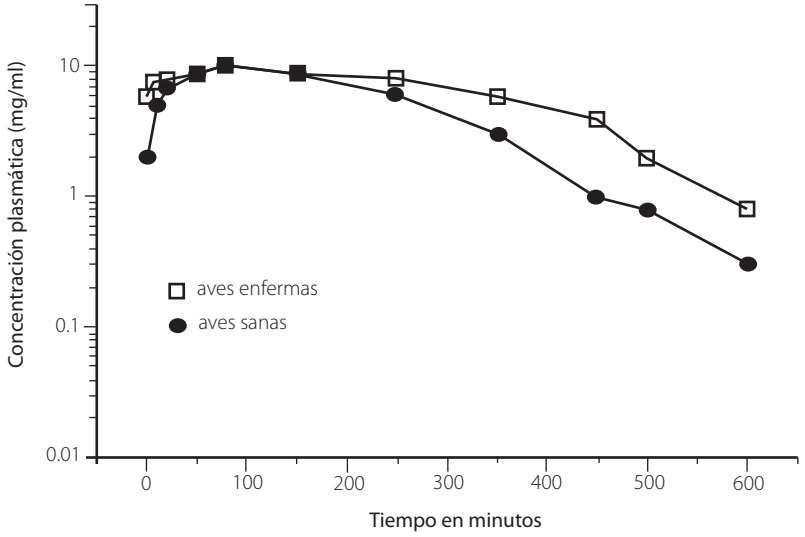



**Figura 14.4** Farmacocinética PO del florfenicol de aves sanas y enfermas posterior a una dosis de 20 mg/kg en dosis bolo.

sable que todos los factores medioambientales sean controlados y similares en los dos o más grupos y en las dos fases.

El análisis farmacocinético, a partir de las concentraciones de los principios activos y sus metabolitos en los diversos tiempos de muestreo, es realizado mediante complejos programas informáticos. Para poder afirmar que dos preparados son bioequivalentes debe demostrarse que la diferencia de los dos parámetros cinéticos que miden velocidad de absorción y cantidad total de fármaco absorbida no sobrepasan los límites establecidos. Como se mencionó en el capítulo de farmacocinética la $C_{máx}$ y

**Cuadro 14.3 Farmacocinética VO del florfenicol de aves sanas y enfermas posteriores a una dosis de 20 mg/kg en dosis bolo**

| Parámetro | Unidad | Media ± | |
|---|---|---|---|
| | | Sanos | Enfermos |
| $K_{ab}$ | h | 1.1 ± 0.24 | 1.83 ± 0.26 |
| $t_{1/2ab}$ | h | 0.61 ± 0.07 | 0.37 ± 0.10 |
| $k_{el}$ | h | 0.087 ± 0.013 | 0.10 ± 0.01 |
| $t_{1/2el}$ | h | 7.93 ± 1.02 | 6.38 ± 1.23 |
| $C_{máx}$ | µg/ml | 7.84 ± 2.13 | 4.1 ± 1.47 |
| $T_{máx}$ | h | 2.47 ± 0.68 | 1.61 ± 0.52 |
| $AUC_{0-\infty}$ | µg/ml | 97.6 ± 26.6 | 44.2 ± 8.4 |
| $AUMC_{0-\infty}$ | µgh²/ml | 1 203.8 ± 328 | 281 ± 19.8 |
| MRT | h | 10.17 ± 0.76 | 6.35 ± 0.87 |
| F | % | 78.7 ± 4.6 | 73.6 ± 3.2 |

$T_{máx}$ son obtenidos de los resultados de las concentraciones plasmáticas *vs*. tiempo. La $C_{máx}$ corresponde al valor de la concentración más alta obtenida, y la $T_{máx}$ es el tiempo al cual se obtiene la $C_{máx}$, dando ambos valores una estimación de la velocidad y cantidad de la absorción del fármaco.

Para el área bajo la curva (AUC), a diferencia de los anteriores parámetros, es necesario la realización de una serie de complicadas operaciones matemáticas (derivados de la función). Este parámetro nos da una buena información sobre la cantidad de fármaco que se absorbe y pasa a la circulación sistémica para que pueda ejercer su acción, correspondiendo, tal y como dice su nombre, al área bajo la curva que van formando las concentraciones del fármaco obtenidas en los diferentes tiempos de muestreo (**figura 14.5**).

El AUC total ($AUC_{0-\infty}$) es calculado mediante la suma de dos AUC parciales: a) AUC0-t´ entre el tiempo de dosificación y el último punto con concentraciones detectables, calculada por el método trapezoidal, y b) $AUC_{0-\infty}$ calculado mediante el cociente "C/k" donde "C" es la última concentración cuantificada y "k" la pendiente de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco. Para determinar el número de puntos utilizados en el cálculo de k hay programas informáticos que comienzan la regresión desde el inicio de los tres últimos puntos detectables, AUCT_last T (AUC de modo trapezoidal en el último tiempo); para calcularlo es necesario añadir al número de puntos un cuarto, un quinto, etc., en cada paso.

Las normas internacionales recomiendan disponer, para la evaluación de la bioequivalencia de dos formulaciones, del mayor número posible de muestreos de la curva concentración *vs*. tiempo para realizar el cálculo del 80% del AUC, de manera que sólo se extrapole un 20% para el cálculo del $AUC_{0-\infty}$ y sean usados al menos tres puntos para el cálculo de la pendiente de la recta corres-

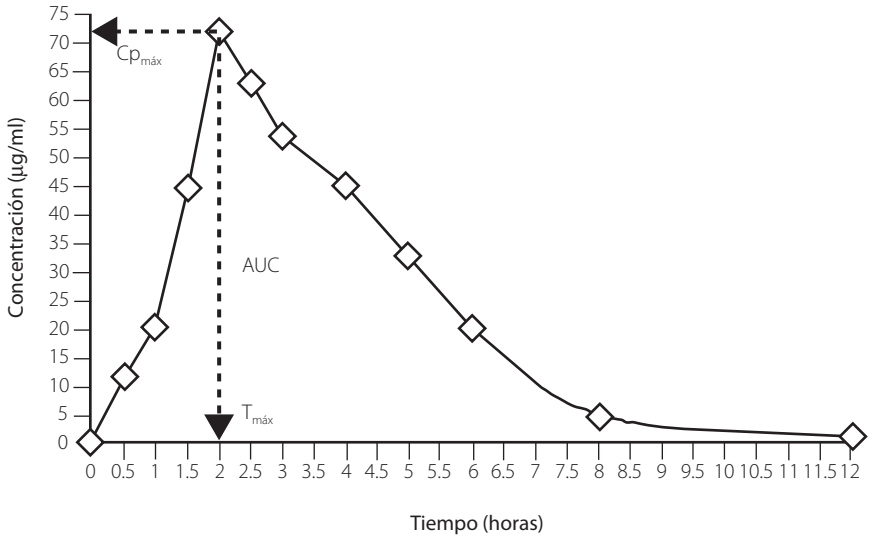



**Figura 14.5** Concentración plasmática máxima ($Cp_{máx}$), área bajo la curva (AUC) y tiempo al que se logra la concentración plasmática máxima, variables básicas a considerar en una curva de concentración ***vs***. tiempo de un fármaco dado.

pondiente a la eliminación terminal. Esta recomendación tiene sentido en el contexto de explorar lo más posible del perfil de eliminación del fármaco, lo que a menudo es parte del comportamiento farmacocinético de los fármacos evaluados.

Ello requiere, por lo tanto, que las tomas de muestras sean prolongadas al menos durante cinco vidas medias tras alcanzarse la $C_{máx}$, y el número y distribución de las muestras deben estar, además, calculados para explorar las diferentes fases (pendientes) de eliminación del fármaco y, al mismo tiempo, para no someter a extracciones innecesarias a los animales en estudio.

Para algunos autores, el parámetro "p ($C_{máx}$/AUC)" proporciona una estimación más exacta de la velocidad de la absorción que sólo la $C_{máx}$. De hecho, en estudios reales y simulados, concluyen que el parámetro "p" es más confiable para establecer bioequivalencias cuando las formulaciones son bioequivalentes y más sensibles para detectar diferencias en la velocidad de absorción si es que realmente existen. Asimismo, la recomendación para fármacos con vidas medias de eliminación menores de cinco horas es utilizar el parámetro "p" para caracterizar la velocidad de absorción, sobre todo en fármacos que presentan una elevada variabilidad para la $C_{máx}$, siendo recomendable que tanto AUC como $C_{máx}$ sean analizadas con transformación logarítmica para normalizar los datos.

Cabe mencionar que existen otros parámetros farmacocinéticos que pueden obtenerse durante las pruebas farmacocinéticas, sin embargo son relevantes a la hora de concluir si existen o no bioequivalencias, tales como la vida media ($t_{1/2\,\beta}$), la depuración total (ClB) y el tiempo de residencia medio (MRT).

## ❒ Análisis estadístico

Después de establecer los valores farmacocinéticos de todas las curvas de los fármacos en individuos evaluados hace falta obtener los datos generales (p. ej., media y desviación estándar), así como comparar estos resultados según el tratamiento, el periodo (fase de ingreso) y la secuencia (grupos de la fase uno y fase dos).

En un ensayo clínico, con frecuencia basta con realizar un análisis de varianza (ANOVA) y si el resultado son diferencias significativas la conclusión es que existe una diferencia entre los grupos comparados, pero en los ensayos de bioequivalencia es considerado como criterio de bioequivalencia el intervalo de confianza al 90% al comparar el original y el evaluado, que no debe superar el límite del 20% ya comentado. Esto es porque mientras el ANOVA establece las diferencias entre las medias de los parámetros estudiados, el intervalo de confianza permite cuantificar mejor la variabilidad entre los mismos. En los casos en los cuales algún factor externo haya influido en la variación de los datos suele recomendarse un análisis multifactorial para establecer dicha variabilidad.

Cuando en el análisis estadístico de los datos aparece una diferencia significativa entre los valores farmacocinéticos entre las dos administraciones (periodo uno *vs.* periodo dos) las razones son varias:

- Periodo de lavado insuficiente: la variación será un aumento en la fase dos en los valores de AUC y $C_{máx}$.

- Fenómenos de inducción o inhibición metabólica.
- Factores medioambientales externos que actúen de manera diferente en los dos periodos, por ejemplo, la temperatura ambiental, consumo de agua y alimento.
- Por último, diferencias en los manejos previo, durante y posterior del muestreo.

Es importante considerar que a nivel internacional existen varios criterios de bioequivalencia, las recomendaciones de la FDA y de la Unión Europea para considerar dos preparados como bioequivalentes (cuadros 14.1 y 14.2). Si es posible demostrar una diferencia entre ambos preparados, en términos de AUC, $C_{máx}$ y $T_{máx}$, entonces, tales diferencias serán aceptadas como terapéuticamente relevantes.

La FDA recomienda, salvo en casos específicos, establecer como criterio de bioequivalencia que los intervalos de confianza estándar de la formulación a evaluar con respecto al original estén dentro del 20% (80-120% para los datos no transformados y 80-125% para los datos con transformación logarítmica), pudiéndose ampliar este intervalo por causas estadísticas (notable asimetría de los valores promedio de los parámetros) o clínicas (gran variabilidad interindividual o amplio margen terapéutico).

En los casos de fármacos con gran variabilidad es aceptado ampliar intervalos de confianza de $C_{máx}$ a 70-143%. Con respecto a los resultados de $T_{máx}$, puede decirse que son menos relevantes que los valores de AUC y $C_{máx}$ a la hora de concluir si existe o no bioequivalencia, ya que mientras que para algunos fármacos con los que se busca una acción rápida este parámetro sí tiene especial importancia, para otros su interés es relativo.

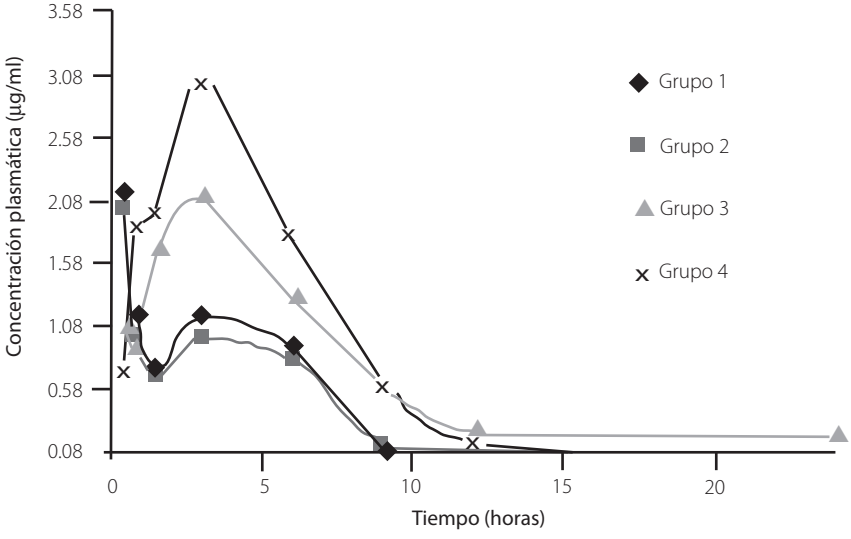



**Figura 14.6** Curvas concentración *vs.* tiempo de la evaluación de la bioequivalencia de cuatro preparados de enrofloxacina PO a dosis de 10 mg/kg en pollo de engorda.

**Cuadro 14.4 Valores farmacocinéticos obtenidos a partir de las curvas de concentración *vs.* tiempo de la evaluación de la bioequivalencia de cuatro preparados de enrofloxacina en aves**

| Variable | Grupo 1 X SD | Grupo 2 X SD | Grupo 3 X SD | Grupo 4 X SD |
|---|---|---|---|---|
| $C_{máx}1$ (µg/ml) | 2.14 ± 0.02 | 2.03 ± 0.01 | 1.09 ± 0.03 | 3.05 ± 0.02 |
| AUC (µg/ml/h) | 8.26 ± 0.03 | 7.46 ± 0.02 | 15.96 ± 0.03 | 18.78 ± 0.02 |
| $T_{máx}1$ (h) | 0.7 ± 0.08 | 0.5 ± 0.04 | 0.5 ± 0.02 | 5.5 ± 0.06 |

### Ejemplo

Los resultados fueron tomados del estudio realizado por los autores de esta obra con enrofloxacina. El producto original fue comparado *vs*. cuatro preparados comerciales de México en la misma presentación farmacéutica y dosis. En la **figura 14.6** y el **cuadro 14.4** aparecen las curvas y valores farmacocinéticos a partir de las concentraciones *vs*. tiempo de los cuatro preparados de enrofloxacina en pollo de engorda.

Tal y como puede apreciarse en la figura 14.6 y en el cuadro 14.4 uno de los productos es superior a los otros tres, si el grupo uno es considerado el fármaco original es posible concluir, con la estimación de que no logran encontrarse dentro del 80-125% establecido para los parámetros farmacocinéticos de bioequivalencias, que ninguno de los preparados evaluados es bioequivalente al original y, por lo tanto, no son genéricos intercambiables.

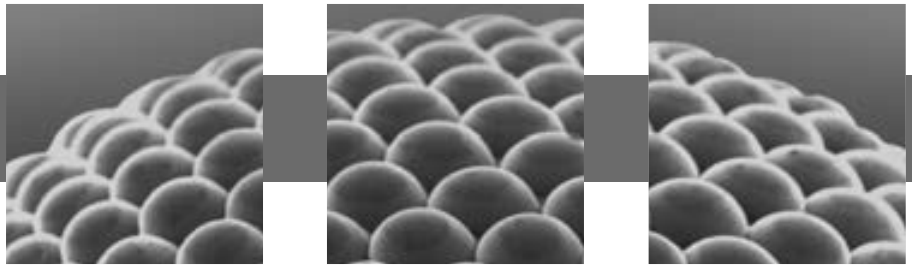
## ❑ La seguridad y tolerancia

Un objetivo secundario de los estudios de bioequivalencia es el de evaluar y comparar la seguridad de ambos preparados. La valoración de la intensidad de la reacción adversa es realizada también según una escala arbitraria, definida con anterioridad en tres grados (leve, moderada y grave). Cualquier acontecimiento adverso grave debería ponerse de inmediato en conocimiento del monitor del ensayo.

Es también importante en este caso conocer las características de los productos estudiados con el fin de elaborar el protocolo del ensayo. Aunque cada fármaco es asociado con determinados efectos adversos, por lo general debe hacerse un seguimiento de los animales utilizados para evaluar efectos adversos posteriores a los intervalos de muestreo y complicaciones, donde algunos signos pueden verse al momento de la necropsia de los animales en el rastro.

Dentro de los parámetros de seguridad están incluidos los clínicos, que comprenden hemograma, química sanguínea, función renal, función hepática y cambios histopatológicos.

# Capítulo 15



# Vitaminas como agentes terapéuticos

## Introducción

El término vitaminas o "amina vital" lo propuso por primera vez Funk en 1911; amina, por ser compuestos orgánicos presentes en baja concentración en los alimentos y vital, por ser necesaria su presencia en la dieta diaria. Si bien las vitaminas no aportan energía al organismo, sí participan en una gran cantidad de procesos indispensables para su buen funcionamiento; su deficiencia o avitaminosis puede ocasionar trastornos graves que llegan a producir la muerte.

Encontramos a las vitaminas A, D, E y K que tienen como característica ser solubles en grasas y aceites; no son producidas en el organismo por lo que se llegan a formar depósitos en el hígado, que garantizan los requerimientos mínimos orgánicos por varias semanas o meses.

Dentro de las vitaminas hidrosolubles encontramos las del complejo B y a la vitamina C. Las aves son capaces de producir estas vitaminas gracias a la flora intestinal de los sacos ciegos. Sin embargo, dada la tasa de crecimiento o productividad de algunas líneas, a menudo estos aportes no son suficien-

tes para cubrir por completo los requerimientos diarios. Las vitaminas del complejo B se acumulan en diferentes órganos, sin embargo estos depósitos son marginales y es necesario garantizar el aporte de este grupo de vitaminas en forma diaria vía alimento. Los requerimientos para cada una de las vitaminas son diferentes entre las distintas especies, líneas, edades y función zootécnica de las aves.

Las exigencias de vitaminas están relacionadas con la genética, niveles de producción, integridad de los sacos ciegos y del tubo digestivo, estrés, presencia de enfermedades subclínicas, exposición a las heces, manejo y procesamiento del alimento, desequilibrio de aminoácidos, presencia de hongos y antimetabolitos en el alimento (p. ej., micotoxinas) y el agua.

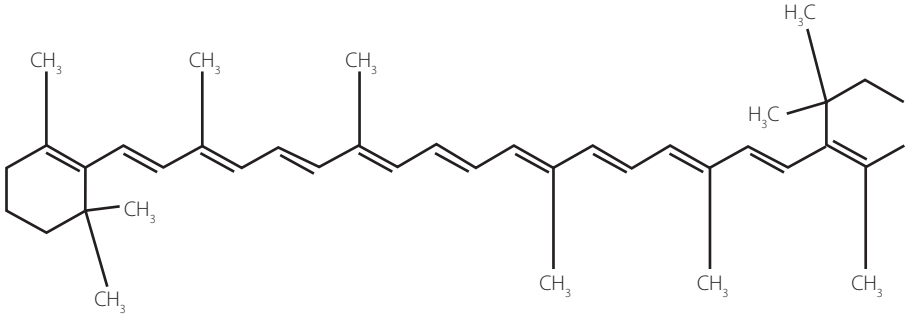
A continuación se presentan algunos datos de orden clínico para el manejo terapéutico (no nutricional) de las vitaminas en aves comerciales.

## ❑ Vitamina A

La vitamina A es una de las cuatro vitaminas liposolubles (A, D, E, K). En la naturaleza los carotenos que tienen propiedades antioxidantes son precursores de la vitamina A, la cual es un alcohol poliénico isoprenoide que se conoce también con otros nombres como retinol, axeroftol, biosterol, vitamina antixeroftálmica y vitamina antiinfecciosa. Del retinol derivan los ésteres de retinol (por la forma en la que se deposita) y, por oxidación, el retinal y el ácido retinoico. En los alimentos de origen animal la vitamina A se presenta (en su mayor proporción) en la parte lipídica como retinol esterificado con el ácido palmítico.

En los vegetales y en algunos organismos marinos se encuentran los carotenoides, como el caroteno (pigmento amarillo constituido por dos moléculas de retinal unidas en el extremo aldehído de sus cadenas carbonadas). Los carotenoides se encuentran en altas concentraciones en los forrajes verdes de buena calidad y en muy bajas concentraciones en forrajes maduros. En el caso de los granos, los niveles naturales de carotenoides son bajos y tienden a perderse cuando son almacenados por largo tiempo.

Se debe suplementar la vitamina A en las aves domésticas durante toda la vida de los animales, de modo especial en los destinados a la producción de huevo y reproducción.




Fórmula estructural del β-caroteno

Debido a un metabolismo ineficiente, el β caroteno tiene sólo un sexto del potencial biológico comparado con el del retinol. El licopeno es también un carotenoide que se encuentra en el tomate y la fruta madura, y no se convierte en vitamina A pero sí tiene función antioxidante.

Los carotenoides son convertidos en vitamina A, activa en el hígado. La vitamina A se extrae del hígado de pescados donde se encuentra en forma esterificada; es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcoholes y grasas. La luz ultravioleta la inactiva y sus soluciones presentan una fluorescencia verde. La vitamina A en alcohol es sensible a la oxidación del aire, pero en soluciones oleosas es muy estable. Los ésteres de la vitamina A son más seguros a la oxidación. La generación de vitamina partiendo de β-carotenos requiere la degradación del β-caroteno.

### *Equivalencias*

Una unidad internacional (UI) de β-caroteno = 0.64 μg de vitamina A.
Una UI de vitamina A = 0.26 μg de vitamina A alcohol.
Una UI provee la actividad tipo vitamina A de 0.3 μg de todos los transretinoles.
Un mg de caroteno = 400 UI de vitamina A.

### *Funciones*

Se le conoce también como retinol, ya que genera pigmentos necesarios para el funcionamiento de la retina; el 11 cis retinal juega un papel decisivo en el proceso visual. Algunos trabajos experimentales han demostrado ciertas propiedades antioxidantes de esta vitamina; tiene la capacidad de capturar radicales de oxígeno libre y también radicales hidroxilo y peróxido. Se ha demostrado su efecto antioxidante en pollitos recién nacidos. Tiene influencia en el metabolismo lipídico, sobre todo en la síntesis de colesterol.

Se sabe que interviene en la regulación del sistema inmunológico, aumentando la eficacia citotóxica de los linfocitos T y de las células NK e inhibiendo su apoptosis. Mejora la fagocitosis de los neutrófilos. Participa en la formación de los anticuerpos como respuesta a infecciones virales, particularmente en el caso del virus de Newcastle.

### *Cinética*

La vitamina A se transporta a través de la sangre, se une a los quilomicrones y se deposita en el hígado, donde se libera conforme se va requiriendo. Unido a un radical glucurónido se elimina por bilis.

### *Indicaciones*

Su uso en la avicultura se limita a factor nutricional. Ayuda a la formación y mantenimiento del pico y hueso. La vitamina A (retinol) es indispensable para el crecimiento adecuado de los animales en

desarrollo. Es vital para la protección y regeneración de mucosas y piel, así como para la visión, reproducción, integridad del aparato urogenital y de vías respiratorias altas. La vitamina A es necesaria para lograr niveles de producción adecuados, además de ser precisa para alcanzar un peso de huevo apropiado. En las aves reproductoras juega un papel importante sobre la fertilidad del huevo y viabilidad del embrión.

### *Deficiencia*

En aves de postura disminuye la producción de huevos y la incubabilidad; en aves es más común que se presente la deficiencia de esta vitamina que en cualquier otra especie. Su deficiencia provoca en los embriones un desarrollo defectuoso de los diferentes órganos (sobre todo corazón), produciendo mortalidad embrionaria temprana y tardía, así como del pollito durante las primeras semanas de vida.

Cuando las aves son alimentadas con dietas pobres en vitamina A se retrasa el crecimiento, los animales están débiles, de paso vacilante y la mortalidad se eleva en gran medida.

La deficiencia de vitamina A produce cambios importantes en la faringe, esófago y mucosa nasal. Se produce queratinización de la mucosa y taponamiento de los conductos de las glándulas mucosas, con la posterior acumulación de exudado y necrosis del tejido glandular. En ocasiones se producen pequeñas úlceras similares a las producidas por la viruela aviar. En la hendidura palatina y cornetes se observa la presencia de exudado gaseoso el cual se puede retirar con facilidad.

También afecta el epitelio de la tráquea y bronquios. La manifestación clínica de la deficiencia de vitamina A incluye la presencia de malformaciones en los embriones, con regularidad del corazón y las extremidades. Una deficiencia crónica de vitamina A puede producir una lesión irreversible de túbulos renales pudiendo llegar a generar gota visceral en casos graves.

Los animales afectados por la deficiencia de vitamina A tienden a tener problemas y lesiones en la piel, debilidad y mayor predisposición a las enfermedades respiratorias y digestivas. En los animales recién nacidos la viabilidad del pollito se reduce y la conversión alimenticia se incrementa.

### *Toxicidad*

Un exceso de vitamina A puede producir embriotoxicidad, malformaciones en sistema nervioso central (SNC) y corazón e interferencia en la absorción intestinal de las vitaminas E y C.

## ❑ Vitamina D

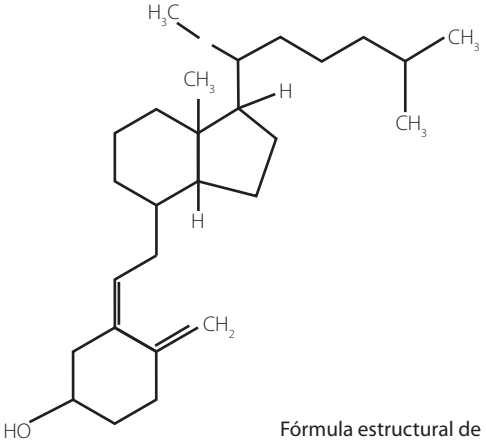
De las cuatro diferentes vitaminas D ($D_1$, $D_2$, $D_3$, $D_4$), la $D_3$ (colecalciferol) es la única utilizable por las aves. La vitamina $D_3$ es convertida en el hígado a 25 hidroxicolecalciferol (25-OH-D) que a su vez es convertido en el riñón a 1$\alpha$,25-hidroxicolecalciferol (1$\alpha$,25-[OH]-2$D_3$), siendo esta última la forma activa de la vitamina D y que estimula la síntesis de la proteína transportadora de calcio necesaria para su absorción eficiente. La vitamina D se almacena sobre todo en el hígado y también se encuentra en los pulmones, los riñones y otros órganos.

*Funciones*

La función principal de la vitamina D es estimular la absorción de calcio aunque también interviene en la absorción del fósforo. La capacidad del cuerpo para almacenar esta vitamina es menor que la de acumular vitamina A. La vitamina D promueve el crecimiento y la formación de los huesos y cascarón, es un eficiente inmunomodulador y ejerce un efecto positivo en el metabolismo, estado de salud y fertilidad.

## ❑ Vitamina $D_3$ (colecalciferol)

Es casi insoluble en agua pero soluble en solventes orgánicos. Se oxida e inactiva por la humedad del aire. La vitamina $D_3$ se absorbe con facilidad en el intestino delgado y es transportada a la sangre por el sistema linfático a través de una proteína transportadora (globulina); ya en el hígado es hidroxilada a calciferol y 25 hidroxiergocalciferol. Estos compuestos sufren después una hidroxilación en los riñones y la transforman a su forma activa: calcitrol; también la pueden transformar a su forma inactiva como derivados 24,25 hidroxilo. La hidroxilación de la vitamina D es regulada por la hormona paratiroidea y por las concentraciones plasmáticas del fósforo.




Fórmula estructural de la vitamina $D_3$ (colecalciferol)

*Funciones*

Esta vitamina se requiere para mediar en la absorción eficiente del calcio en el intestino, fija el calcio en hueso y algunas veces participa en el uso del calcio para la actividad muscular. Se considera una hormona precursora ya que requiere dos estados de metabolización antes de alcanzar su forma hormonal activa: a) 25 hidroxicolecalciferol y b) 1,25-dihidroxicolecalciferol.

Es indispensable para la adecuada regulación de la homeostasis del calcio y fósforo dado su papel tanto en el aumento de su reabsorción por los túbulos proximales renales como en la mineralización ósea.

La vitamina D se requiere para el crecimiento y desarrollo normal en animales jóvenes (sobre todo del esqueleto, pico, uñas); en la reproducción es esencial en la formación del cascarón. En aves sólo se usa la vitamina $D_3$ sobre todo en forma oral, y en raras ocasiones por vía intramuscular o subcutánea a una dosis de 500 a 2 000 UI/kg.

La "vitamina D activa" suele expresarse en UI. La equivalencia se representa de la siguiente forma:

$$1\ \text{UI} = 0.025\ \mu\text{g de vitamina } D_3 = 65 \text{ moles de vitamina D.}$$

*Deficiencias*

Aunque las aves pueden sintetizar a la vitamina D a partir del 7-dehidrocolesterol que se encuentra en la piel y por la acción de los rayos ultravioleta, esta cantidad no es suficiente para cubrir el requerimiento diario para el crecimiento y la producción de huevo de las aves domésticas.

*Deficiencia*

La deficiencia de vitamina D en el pollo de engorda se manifiesta por un lento crecimiento y raquitismo. En gallinas provoca la reducción en la calidad del cascarón y del pollito, así como parálisis pasajera inmediatamente antes de la puesta. Es frecuente que los huevos producidos presenten manchas de sangre y cascarones de mala calidad. La contaminación del huevo fértil aumenta y se ve afectado el porcentaje de nacimiento.

*Toxicidad*

En casos de intoxicación se puede observar, en animales jóvenes, acortamiento de los huesos largos y ensanchamiento de las placas de crecimiento epifisarias. En aves adultas puede ocasionar calcificación de la arteria aorta.

## ❑ Vitamina E (α-tocoferol)

La vitamina E, también llamada vitamina "antiesterilidad" o "factor X", se encuentra muy distribuida en las plantas y en mayores concentraciones (0.1 a 0.3%) en el germen de trigo, maíz, semillas de girasol, aceite de frijol de soya, alfalfa y lechuga.

La vitamina E se presenta en forma natural como α, β, γ y δ tocoferoles o tocotrienoles. El tocoferol es la forma con el valor nutricional más alto. Así, si se le adscribe al α-tocoferol un valor de 100, las otras formas tendrán menos actividad de vitamina E, siendo las formas γ y δ las que virtualmente tienen cero actividad, a pesar de que en su estructura son muy similares.

Esto conduce a las habituales confusiones si se analiza sólo el tocoferol de manera genérica en los alimentos; por tanto, lo más importante cuando se analizan es determinar la cantidad de α-tocoferol

presente. El α-tocoferol natural se cristaliza y es insoluble en agua, pero soluble en grasas, acetona, alcohol, cloroformo, éter y otros solventes. Es termoestable y los ácidos no lo afectan. Se oxida con lentitud a la intemperie y con rapidez con sales férricas y de plata. Se oscurece poco a poco con la exposición a la luz.

### *Equivalencias*

Un miligramo de dextro-α-tocoferol acetato = 1.36 mg de dextrolevo-tocoferol acetato.

Así, el dextrolevo-tocoferol acetato es el estándar internacional y se define con una actividad de una UI/mg. La forma sintética de tocoferol dextrolevo-α-tocoferol tiene la potencia de 1.1 UI/mg.

### *Funciones*

La vitamina E actúa como un antioxidante natural y participa en el control de radicales libres de los ácidos grasos insaturados en los fosfolípidos y en las membranas celulares. Se le relaciona con el metabolismo de los ácidos nucleicos y aminoácidos. Interviene en la reproducción, actividad muscular, nerviosa, endocrina y en el sistema inmunológico.

La vitamina E se absorbe en el intestino delgado y se almacena en el hígado. Se ha demostrado que la vitamina E tiene un papel especial en el almacenaje de la vitamina A, sobre todo en algunos tipos de vitamina E como la administrada en el aceite de hígado de bacalao. Junto con la vitamina A interviene en la protección de los pulmones frente a sustancias contaminantes. En la industria farmacéutica se le combina sobre todo con vitaminas A y D.

Las funciones de la vitamina E son múltiples y se mencionan a continuación:

**Como antioxidante**

Está interrelacionada con el selenio (Se) en función de reducción de daño celular por radicales de oxígeno libre. La vitamina E previene la encefalomalacia (junto con los aminoácidos azufrados), la degeneración muscular y la diátesis exudativa; el selenio tiene una participación importante en su prevención y cura. Tiene un papel definitivo como antioxidante, primero en lípidos y como se mencionó se asocia al selenio formando parte del denominado "sistema de defensa antioxidante del organismo".

Cuando los ácidos grasos no saturados como el araquidónico, linolénico y linoleico se oxidan, se empiezan a utilizar grasas diferentes a las mencionadas, así como la vitamina A, lo cual predispone a los animales a desarrollar encefalomalacia y distrofia muscular generada por la oxidación de otras grasas.

Además se ha sugerido que la vitamina E tiene un papel especial en la utilización del oxígeno a nivel celular o como parte de los sistemas enzimáticos respiratorios de las células. Los efectos protectores de la vitamina E se complementan con los del sistema glutatión peroxidasa y ambos dependen de la presencia de Se. La existencia de los sistemas antioxidantes evita la formación de peróxido de hidrógeno y otros radicales de oxígeno libres como hidroxilos y aniones superóxido que son muy dañinos a los tejidos.

Aparte de la vitamina E y Se como antioxidantes, otros antioxidantes son el sistema glutatión peroxidasa, la vitamina C y los β-carotenos. El sistema glutatión peroxidasa puede sustituir las funciones de la vitamina E excepto en el tejido graso.

**Inmunidad**

Uno de los aspectos que se ha destacado de la vitamina E es su potencial inmunoestimulante. El primer reporte acerca de un efecto estimulante de la vitamina E sobre la respuesta humoral en especies domésticas fue en pollo de engorda y después se demostró una actividad superior microbicida de los neutrófilos en animales que tenían una suplementación adecuada de Se y vitamina E con respecto a los deficientes.

**Reproducción**

La vitamina E ha sido usada empíricamente como promotor de fertilidad.

**Otros**

En aves se le ha utilizado como parte del tratamiento del estrés calórico.

### *Deficiencia*

Su deficiencia está asociada a problemas reproductivos, disminución en la fertilidad del huevo y viabilidad del embrión, así como encefalomalacia en pollitos recién nacidos. En animales jóvenes la deficiencia produce problemas de distrofia muscular y degeneración pancreática en aves en crecimiento. En los pavos la deficiencia produce miopatía de la molleja. En términos generales se puede decir que la miopatía en diversas manifestaciones es la forma más común de las enfermedades relacionadas con la deficiencia de vitamina E.

La diátesis exudativa se produce por una alteración vascular con pérdida de la integridad de los vasos; también se pueden observar encefalopatías y mieloencefalopatías, daños a órganos vitales como hígado, riñones y páncreas; alteraciones reproductivas incluyendo disminución en la espermatogénesis, modificación de las funciones ováricas y del desarrollo del embrión. En particular, la degeneración del músculo esquelético o distrofia nutricional muscular aparece como resultado de una dieta deficiente de vitamina E.

### *Toxicidad*

No se ha identificado toxicidad por la sobredosis o la sobresuplementación de vitamina E.

## ❑ Vitamina K

Su descubrimiento fue premiado con el Nobel de fisiología y medicina en 1943. La vitamina K fue la última de las vitaminas liposolubles descubiertas en 1922 por el profesor Dam de la Universidad de Copenhague, a raíz de un experimento en aves alimentadas con una dieta libre de aceites, donde

observó que las aves presentaban una serie de hemorragias ubicadas sobre todo en músculos y articulaciones. Después se demostró que cuando se alimentaba con alfalfa a los animales afectados, las hemorragias desaparecían.

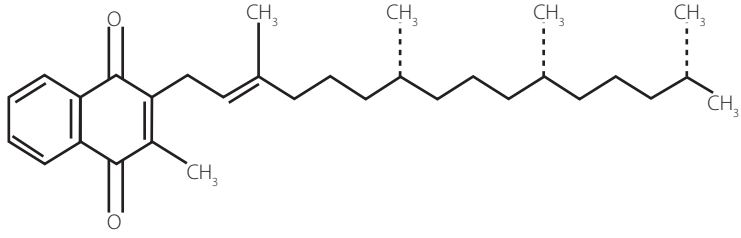
Dam logró aislar de la alfalfa una sustancia liposoluble con propiedades antihemorrágicas, por sus propiedades coagulantes y la denominó vitamina K o vitamina de la coagulación. En 1936, Almquist y Stokstad logran aislar la vitamina K de la harina de pescados en putrefacción, después Doisy y col. logran la extracción de las vitaminas $K_1$ y $K_2$ de la alfalfa y del pescado, respectivamente, describiendo su estructura.

La vitamina K corresponde a una serie de compuestos liposolubles derivados de la 2 metil naftoquinona que poseen propiedades coagulantes, dentro de los cuales se pueden distinguir tres diferentes familias.

### **Familia K1: Filoquinona*

La filoquinona posee una cadena de fitilo en la posición tres de la naftoquinona, y se encuentra sobre todo en los alimentos vegetales, aunque también en lácteos, huevos y carnes.

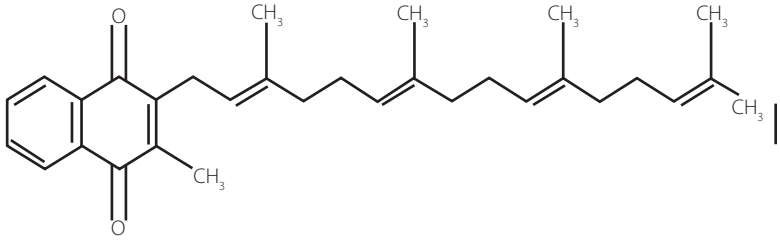
Filoquinona




### *Familia K2: Menaquinona*

La familia K2 es un conjunto de derivados de la naftoquinona en los que los sustituyentes en la posición tres están constituidos por varios grupos de isoprenilo (entre cuatro y 13 unidades). Se llaman menaquinonas seguidas de un sufijo "n" que indica el número de unidades de isoprenilo. Las menaquinonas son sintetizadas por bacterias en el tubo intestinal, y pueden aportar una parte de las necesidades de vitamina K. La vitamina K es esencial porque el núcleo de la 1,4 naftoquinona no puede ser sintetizado en el organismo.

Menaquinona

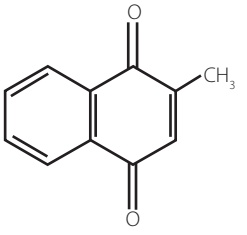


*Familia K3: Menadiona*

La menadiona es un derivado sintético utilizado como suplemento en estados carenciales.

Las vitaminas K son resistentes al calor, humedad y al contacto con el aire, e inestables a la luz. Al ser liposolubles no se pierden por ebullición en agua, y no se destruyen por los métodos usuales de cocinado, sin embargo, son destruidas con facilidad por los ácidos, los álcalis, los agentes oxidantes y la luz ultravioleta.

Menadiona




## ❑ Cinética de la vitamina K

Las menaquinonas son producidas en la flora intestinal y constituyen en gran cantidad las reservas hepáticas de vitamina K; se absorben en las últimas porciones del íleon y colon por difusión pasiva y son almacenadas de manera similar a las filoquinonas.

Para su absorción necesita una mucosa gástrica en buenas condiciones, presencia de sales biliares, enzimas pancreáticas y una adecuada cantidad de grasa en la dieta debido a su condición liposoluble.

Las filoquinonas se absorben del intestino delgado y son transportadas vía linfática junto a los quilomicrones y lipoproteínas (VLDL y LDL). Una vez absorbida, llega al hígado a través de la vena porta y en el hepatocito se convierte a epóxido (su forma activa). A partir de ahí se distribuye a los tejidos corporales asociada a las distintas lipoproteínas, aunque se desconoce la existencia de una proteína transportadora específica de vitamina K.

La menadiona es transformada en menaquinona por el restablecimiento de su cadena en el intestino y su transporte es realizado de la misma forma que las menaquinonas. Se metaboliza en el hígado con formación de dihidroxinataleno y se elimina por vía renal y fecal a través de conjugados glucuronados y sulfatados de manera similar a las vitaminas K1 y K2.

Además del hígado, las glándulas suprarrenales, los ganglios linfáticos, los pulmones, los riñones y la médula ósea son tejidos ricos en vitamina K.

*Funciones*

**Coagulación**

Se le conoce con los nombres de vitamina de la coagulación y factor protrombínico.

La vitamina K interviene en la síntesis de factores de la coagulación sanguínea. Al llegar la vitamina K al hígado se encuentra en forma de vitamina K quinona; gracias a la existencia de la enzima quinona reductasa, que es vitamina K dependiente, se convierte en vitamina Kh2 o hidroquinona. Bajo esta forma química, la vitamina Kh2 actúa como coenzima de una carboxilasa también dependiente de vitamina K, la cual se utiliza para completar la síntesis en el hepatocito de cuatro factores de la coagulación (factores II [protrombina], VII [proconvertina], IX [factor Christmas, componente tromboplastínico] y X [factor de Stuart]), todos ellos esenciales para el desarrollo de la cascada de la coagulación.

De esta forma se producen factores carboxilados, los cuales se hallan dispuestos para ser activados y ligarse por esta carboxilación a los residuos terminales de ácido glutámico con las moléculas de calcio y de fosfolípidos.

La vitamina K también se utiliza en la síntesis de otros factores de coagulación tales como la proteína C, la proteína S y la proteína Z. La vitamina K hidroquinona al recibir una molécula de oxígeno se convierte en vitamina K epóxido, la cual a la vez cierra el ciclo convirtiéndose en vitamina K quinona por efecto de una vitamina K epóxido reductasa.

Así, es mantenido un equilibrio entre las distintas formas de vitamina K, regenerándose *in situ* la vitamina K de forma inactiva y usada (vitamina K epóxido) a forma activa (vitamina K hidroquinona), pasando con anterioridad por su forma natural, la vitamina K quinona.

Los antagonistas de la vitamina K poseen estructuras similares a los distintos tipos de la vitamina K; así, los derivados de las indanedionas simulan la vitamina K epóxido reductasa y se colocan como sustrato de la enzima vitamina K epóxido reductasa dando lugar a una molécula similar, pero no igual a la vitamina K quinona que no podrá ser jamás convertida a vitamina K hidroquinona, dando lugar así a una carencia de esta forma activa de la vitamina.

Por otro lado los derivados de la cumarina, que poseen una estructura muy similar a la vitamina K quinona compiten como sustrato por la vitamina K quinona reductasa que las convierte en una molécula similar a la vitamina K hidroquinona pero no funcional. Las moléculas que se producen carentes de actividad coagulante se les denomina, por sus siglas en inglés, PIVKA (*protein induced in vitamin K absence or antagonism* = proteínas inducidas en ausencia o antagonismo de la vitamina K). Diferentes micotoxinas presentan efecto antagónico de la vitamina K.

**Integridad ósea**

En estudios recientes se ha relacionado a la vitamina K con un efecto protector de los osteoclastos (mecanismo aún confuso) y parece jugar un papel importante en el proceso de osteoporosis. La vitamina K podría inhibir en partes la absorción de calcio y proteger de esa manera la apoptosis de los osteoblastos, o bien podría reducir la apoptosis "innecesaria" de los osteoblastos, incluso sin excesiva reposición de calcio.

La vitamina K puede, sin embargo, también incrementar la apoptosis de los osteoblastos de una manera que aún no se entiende.

**Reproducción**

Durante el desarrollo embrionario la vitamina $K_1$ juega un papel importante en el desarrollo embrionario temprano ya que interviene en la cascada de la fosforilación de la hormona tirosina, la cual participa en la regulación de la división celular, su diferenciación y migración necesaria para una normal embriogénesis. En casos de deficiencia se pueden observar hemorragias en los embriones y sus membranas más aún a la hora del nacimiento.

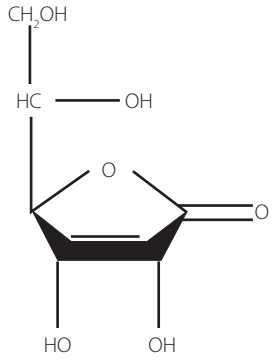
## ❑ Vitamina C

También llamada ácido ascórbico, la vitamina C es una sustancia similar a los carbohidratos asociados a diferentes procesos metabólicos de los animales. Pertenece al grupo de las vitaminas hidrosolubles.

### *Funciones*

**Como antioxidante**

El ácido ascórbico y su isómero son las formas activas de la vitamina C. La reversibilidad de la oxidación y reducción de estas dos formas son la base de su función antioxidante. Los vegetales son la principal fuente natural del ácido ascórbico para los animales silvestres; para animales domésticos existe la opción de adquirirlo a través de harina de pescado.




Fórmula estructural de la vitamina C

El ácido ascórbico es muy soluble en agua y estable en forma de cristales, sin embargo, es susceptible al daño por oxidación, el cual puede acelerarse por la presencia de minerales y el estado líquido. Es sodio-dependiente, ya que requiere la presencia del mismo para que se lleve a cabo el transporte activo del ácido ascórbico a través de la pared del intestino delgado. Al ser absorbido el ácido ascórbico (tanto el administrado en la dieta como el producido en forma endógena) se distribuye con rapidez a todos los tejidos, encontrando elevadas concentraciones en las glándulas hipofisarias, suprarrenales y epitelio bronquial.

También se pueden detectar concentraciones altas alrededor de las áreas de alta actividad fibroplásica, como es alrededor de las heridas durante el proceso de cicatrización. Lo anterior sugiere que la vitamina C juega un papel importante durante la reparación de los tejidos.

El hecho de que las aves son capaces de sintetizar ácido ascórbico dio lugar a pensar que no era necesaria la adición de esta vitamina en su dieta, sin embargo, trabajos posteriores han dado a conocer diferentes beneficios que pueden obtenerse al adicionar el ácido ascórbico. A continuación se mencionan algunos de ellos:

**Reproducción**

La administración de ácido ascórbico a razón de 50 a 100 ppm produce un incremento en la producción diaria de huevo, incubabilidad y gravedad específica. Las aves entre las 27 y 35 semanas de edad incrementaron su fertilidad cuando se les adicionó 100 ppm de ácido ascórbico; los animales de entre 54 y 64 semanas de edad demostraron un incremento en la fertilidad cuando se les adicionaron 50 ppm. Existen dos hipótesis que tratan de explicar el efecto de la vitamina C en la reproducción; la primera habla del incremento en producción de espermatozoides y aumento en el almacenamiento de los mismos por la hembra.

La segunda concluye que el aumento en la fertilidad en pavos tratados con ácido ascórbico es debida a una reducción de la mortalidad embrionaria temprana, debido a la reducción en la presencia de células gigantes multinucleadas asociadas a procesos degenerativos en los túbulos seminíferos de los testículos provenientes de aves tratadas con ácido ascórbico.

**Inmunidad**

La administración adicional de 200 ppm de vitamina C mejora la respuesta inmune de tipo celular de las aves tratadas, acortando su tiempo de respuesta hasta en siete días con respecto al grupo control; asimismo se ha observado una mejora en la respuesta inmunológica contra el virus de la enfermedad de Newcastle. Por otro lado, se observa que la adición de entre 150 a 300 ppm mejora el desarrollo del pollo de engorda sometido a diversos factores de estrés como calor, corte de pico y enfermedades como la coccidiosis.

El suministro de 500 mg/kg de ácido ascórbico en pollos de engorda expuestos a estrés por frío (12°C), reduce la incidencia del síndrome de hipertrofia pulmonar (asociado al síndrome ascítico), sin embargo, no se observa un efecto positivo sobre ganancia de peso, consumo de alimento y conversión alimenticia.

La administración de 150 ppm de ácido ascórbico produce en los pollos un incremento de triglicéridos plasmáticos aun después de 24 horas de haberlos privado de alimento. Estos resultados sugieren que el mecanismo por el cual el ácido ascórbico reduce el cociente respiratorio en el estrés calórico es incrementando la oxidación de las grasas sobre el aumento en la producción de glucogénesis a partir de las proteínas, lo cual reafirma la idea que la adición de ácido ascórbico en condiciones de estrés calórico reduce la pérdida de peso durante este periodo.

En la actualidad se demostró que la adición de 1 g/kg de vitamina C mejora la respuesta inmune a la vacuna de IBF. El ácido ascórbico produce una estimulación de heterófilos en el pollo,

incrementando su capacidad para matar bacterias como *Staphylococcus aureus*. Este efecto se observa sólo en heterófilos provenientes de pollos de entre cinco y 10.5 semanas de edad.

**Producción de huevo**

La adición de 250 mg/kg de ácido ascórbico puede incrementar hasta un 5% la producción de huevo y reducir los niveles de corticosteroides en casos de estrés por frío, además de observar una mejora en los parámetros productivos tales como peso del ave, producción de huevo, conversión alimenticia y calidad del cascarón.

Pueden detectarse niveles sanguíneos más elevados de Zn, Fe, Mn y Cr. Debido al conocimiento que se tiene sobre el efecto benéfico del ácido ascórbico durante el estrés calórico se ha postulado la necesidad de incrementar los niveles de ácido ascórbico en la dieta de las aves, aunque dicho incremento en la dieta no garantiza que este excedente de vitamina llegue a las aves, lo cual se hace evidente en los casos donde el alimento es almacenado en condiciones cálidas y húmedas; bajo este esquema se puede producir un decremento lineal en el contenido del ácido ascórbico, siendo este descenso cinco veces más rápido en el alimento adicionado con 75 mg/kg de ácido ascórbico que en el alimento no adicionado.

## ❑ Vitaminas del complejo B

El llamado complejo B, está formado por: tiamina ($B_1$), riboflavina ($B_2$), niacina ($B_3$, nicotinamida o ácido nicotínico), ácido fólico, vitamina $B_6$ (piridoxina), vitamina $B_{12}$ (cianocobalamina o hidroxicobalamina), biotina, ácido pantoténico ($B_5$) y colina. Todas ellas son hidrosolubles.

### Vitamina $B_1$ (tiamina)

También se le conoce como orizamina, vitamina antiberiberi, antineurítica, torulina, polineurina y aneurina; este último término se refiere a su capacidad de curar o prevenir la polineuritis aviar. Existen las sales monohidrato de tiamina, cloruro de ácido fosfórico esterificado de tiamina y el éster de ácido fosfórico de tiamina.

El clorhidrato de tiamina es inestable en presencia de humedad; la tiamina monohidratada es más estable, y por lo tanto representa una mejor alternativa para ser usada en premezclas de vitaminas destinadas a aves. Consta de un anillo de pirimidina y otro de tiazol unidos por un puente de metileno.

La presencia de azufre y de un grupo amino sirvió de base para su denominación como tiamina. La tiamina resiste el calor seco y hay destrucción parcial a 100°C en cocción por breve tiempo. Resulta inestable en soluciones neutras y cuando se expone al aire. Se destruye con rapidez en medios alcalinos y con mayor lentitud en medios ácidos. Es incompatible con álcalis y fármacos alcalinos o agentes alcaloides como el yodo. Es sintetizada por microorganismos y plantas y se presenta en tejidos animales. Es de sabor amargo y un gramo se disuelve en 1 ml de agua. Es soluble en propilenglicol e insoluble en éter, benzeno, hexano y cloroformo. Un gramo de vitamina $B_1$ equivale a 333 000 UI. Se considera que los granos y oleaginosas contienen de 2 a 5 mg/kg de materia seca

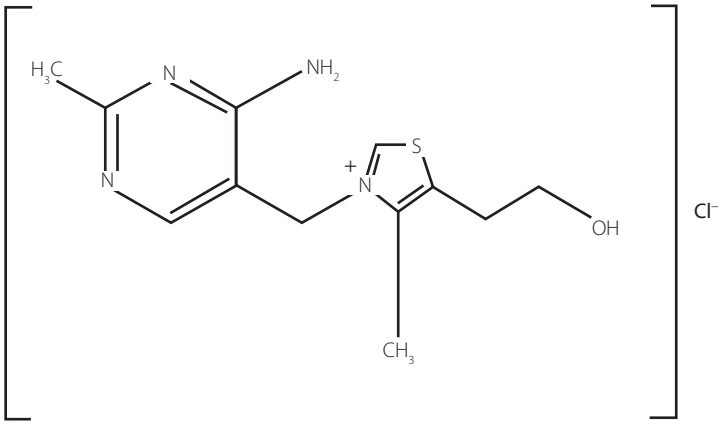
y en términos farmacéuticos una UI de tiamina es igual a una USP, que a su vez equivale a 3 µg de clorhidrato de tiamina.

Las fuentes de tiamina para las aves comerciales incluyen granos enteros y productos cárnicos (harina de carne).

### *Funciones*

Participa en el metabolismo de los carbohidratos para la generación de energía; cumple un papel importante en el funcionamiento del sistema nervioso, corazón y músculos; contribuye con el crecimiento, mantenimiento de la piel y formación de material genético como ADN y ARN.

Se considera que el contenido total de tiamina en el organismo de una ave adulta es de alrededor de 30 mg. La mayor concentración se encuentra en hígado, riñones y corazón, que supera dos a tres veces la del encéfalo. La tiamina libre representa menos del 5% de la existente en el organismo, mientras que el resto se halla sobre todo en forma de pirofosfato.




Fórmula estructural de la tiamina

El pirofosfato o difosfato de tiamina (PPT) es la principal forma activa de ésta; la enzima tiamina difosfo transferasa, dependiente del ATP y presente en encéfalo e hígado, se ocupa de convertirla a su forma activa. Se encuentra sólo dentro de las células e interviene como cofactor enzimático en las siguientes reacciones metabólicas: a) descarboxilación oxidativa; b) transferencia de grupos; c) es cofactor de la acetolactato sintetasa (enzima que participa en la biosíntesis de los aminoácidos valina y leucina), y d) es cofactor de la enzima guanilato ciclasa necesaria para la síntesis de guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

Este último mantiene abiertos los poros de la membrana celular de los conos y los bastones, con lo cual impide que se produzca la hiperpolarización de la membrana y se ponga en marcha el proceso de transducción, mecanismo bioquímico determinante, entre otras cosas, de la visión.

Se ha demostrado que la tiamina incrementa el peso del músculo de la pechuga en proporción al peso corporal.

### *Deficiencia*

Si bien la tiamina se encuentra presente en gran parte de los forrajes y las aves son capaces de producir tiamina en los ciegos, su almacenamiento es muy bajo y requiere que sea administrada día a día. Existen evidencias que en casos de estrés calórico en el pollo de engorda, así como una actividad física aumentada, los niveles de tiamina se ven reducidos en forma significativa. La coccidiosis y las infecciones bacterianas de los ciegos reducen o eliminan (al menos por momentos) la producción de vitaminas del complejo B. Primero el estado carencial leve de tiamina puede ser inespecífico y escapar al diagnóstico.

### *Lesiones de tejido nervioso*

La deficiencia de tiamina produce lesiones de los sistemas nervioso y cardiovascular. La manifestación clínica fundamental de esta carencia es: la polineuropatía periférica. En aves jóvenes la manifestación clínica es rápida, pero en el caso de las aves adultas la presentación es de curso más lento.

En las fases tempranas se puede presentar como parestesias, entumecimiento y mialgias, que hacen más lenta y vacilante la marcha. Los reflejos tendinosos se exageran y más tarde disminuyen o desaparecen. Después puede presentarse debilidad muscular, sobre todo en las extremidades, que comienza en los dedos y avanza hacia arriba, afectando a los músculos extensores de las patas, alas y cuello. Los pollos adquieren la posición típica de sentarse en sus patas flexionadas con la cabeza hacia atrás en una posición conocida como “mirando a las estrellas”.

La forma “húmeda” de la deficiencia va acompañada de edema periférico y derrames serosos, aunque también son comunes los trastornos cardiacos en algunas etapas del proceso. Las variedades seca y húmeda constituyen quizá manifestaciones distintas de la polineuritis, aunque aún no se conoce bien la causa del edema.

### *Problemas digestivos*

La deficiencia de tiamina provoca anorexia en las aves, lo cual agudiza el cuadro clínico. Es posible que después se disminuya la ganancia de peso y los índices de conversión. Con una deficiencia más pronunciada hay pérdida de peso, fatiga y debilidad muscular y pérdida del apetito. La pared del intestino delgado sufre un adelgazamiento severo. Microscópicamente se puede observar dilatación de las criptas de Lieberkühn y en casos avanzados la mucosa desaparece. Se puede observar acumulación de detritus celulares en la luz de las criptas. En el páncreas es posible observar vacuolización y presencia de cuerpos hialinos.

### *Problemas nerviosos y vasculares*

Grados más acentuados del déficit originan cardiopatías y en casos graves encefalopatías. La cardiomiopatía aguda y fulminante se acompaña de disnea y palpitaciones. La encefalopatía se caracteriza por parálisis de los músculos oculares y de la mirada, nistagmo, debilidad y marcha atáxica.

### *Reproducción*

La deficiencia de tiamina en las reproductoras está asociada a mortalidad temprana y tardía de embriones, hay pollitos recién nacidos muertos en las charolas de nacimiento, y los pollitos nacidos provenientes de estas parvadas pueden presentar polineuritis los primeros días de vida.

### *Intoxicación*

No se ha informado de intoxicación con sobredosis de tiamina, aunque se ha sugerido que la administración parenteral de 1 a 2 g de tiamina puede inducir a tranquilizarse. Es poco factible observar sobredosis de vitamina $B_1$ y en contraste, algunas parasitosis e infecciones bacterianas pueden acentuar los requerimientos, por ejemplo las coccidiosis en pollos y las helmintiasis en general.

Hay antagonistas o antivitaminas, sustancias orgánicas cuyos efectos biológicos son idénticos a los causados por la falta de una vitamina dada y cuya acción puede ser revertida o neutralizada por la acción de la tiamina. Se conocen varios, pero sólo se han estudiado bien la oxitiamina y la piritiamina. En la primera, la estructura de la vitamina cambia al sustituirse un grupo amino ($NH_2$) por uno hidroxilo (OH), compitiendo de esta forma con el PPT en los sistemas enzimáticos.

En la segunda, el anillo de tiazol es sustituido por uno de piridina, que altera la actividad de la tiamina cinasa, enzima que cataliza la formación del PPT. También hay tiaminasas, antagonistas naturales, que se encuentran en los alimentos. La tiaminasa I degrada e inactiva la vitamina y la tiaminasa II la modifica e inactiva. Existen tiaminasas en el pescado crudo.

Otros factores antitiamínicos incluyen a los anticoccidianos (amprolio y zoaleno), el ácido cafeico y algunos factores de la semilla del algodón. Muchos autores sugieren que dado lo proporcionado en el alimento de tiamina y antivitamínicos, conjugado con una absorción errática, no es extraño encontrar deficiencias (clínicas y subclínicas) si no se suplementa el pienso con esta vitamina.

## Vitamina $B_2$ (riboflavina)

La vitamina $B_2$ (riboflavina o lactoflavina) es un compuesto cristalino de color anaranjado amarillo considerado como el principal promotor de crecimiento dentro de las vitaminas del complejo B. En soluciones alcalinas se deteriora con rapidez acelerándose este proceso en presencia de luz; 1 g de riboflavina se diluye en 3 000-15 000 ml de agua dependiendo de la estructura del cristal.

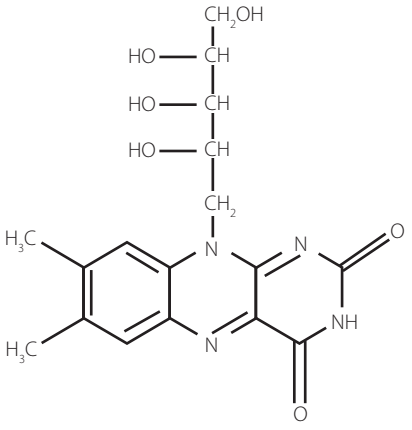
Es muy poco soluble en soluciones de NaCl y menos soluble en alcohol que en agua. Es sensible a los álcalis y estable en soluciones ácidas en la oscuridad. Existen varias flavinas naturales como la

lactoflavina (leche), ovoflavina (huevo), hepatoflavina (hígado) y la verdoflavina (plantas). La principal fuente para las aves es la harina de carne, y aunque las aves son capaces de producir la riboflavina, no la produce en suficiente cantidad, teniendo que suplementar la dieta de los animales.

### *Funciones*

La riboflavina ($B_2$), interviene en los procesos enzimáticos relacionados con la respiración celular en oxidaciones tisulares y en la síntesis de ácidos grasos. Es necesaria para la integridad de la piel, uñas, plumas y mucosas, así como por su actividad oxigenadora de la córnea para la buena visión. Su presencia se hace más necesaria cuantas más calorías se incorporen en la dieta.

La riboflavina lleva a cabo sus funciones en el organismo en forma de dos coenzimas: riboflavina fosfato, que se llama flavina mononucleótido (FMN) y flavina adenina dinucleótido (FAD). La riboflavina se convierte en flavina mononucleótido y flavina adenina dinucleótido. La FMN y la FAD son las formas de riboflavina con actividad fisiológica y desempeñan una función vital en el metabolismo como coenzimas para una amplia variedad de flavoproteínas respiratorias, algunas de las cuales contienen metales (p. ej., xantinoxidasa).




Fórmula estructural de la riboflavina.

La vitamina $B_2$ participa en los procesos de respiración celular, desintoxicación hepática, desarrollo del embrión y mantenimiento de la envoltura de los nervios. También ayuda a la producción de huevo e incubabilidad. Favorece la absorción de la vitamina $B_6$ y del hierro a través de las mucosas del tubo digestivo; se absorbe con facilidad a partir de la parte alta del tubo digestivo mediante un mecanismo de transporte específico que comprende fosforilación de la vitamina hacia flavina mononucleótido.

Es requerida en los periodos de crecimiento del organismo, así como cuando la ingesta de proteínas es alta. Dado que la riboflavina es un componente de los nucleótidos FAD y FMN que participan en el metabolismo de proteínas, aminoácidos, ácidos grasos, carbohidratos y en el transporte de electrones en la mitocondria, su deficiencia impide la respiración celular y con ello se generan todo tipo de deterioros orgánicos.

Interviene en la producción de energía de las células musculares y se requiere en el organismo para el uso de oxígeno. Es necesaria para activar a la piridoxina y ayuda en la síntesis de niacina a partir de triptófano. Participa en la formación de células rojas y producción de anticuerpos.

Existe identificada una proteína acarreadora de riboflavina (RCP, por sus siglas en inglés), y el complejo participa en la formación de la yema del huevo y proteína. La riboflavina tiene un efecto importante sobre la función de los neutrófilos y estimulación de la función de los macrófagos.

Una dosis de 100 mg de riboflavina se considera suficiente para la corrección de la deficiencia en el pollo o gallina, seguido del adecuado aporte de riboflavina en el alimento. La administración de entre 2.5 a 20 mg/kg va a tener un efecto directamente proporcional en la supervivencia de ratones en casos de toxemia y de infecciones bacterianas por bacterias grampositivas y gramnegativas y es posible que esto suceda también en pollos.

### *Deficiencia*

Su carencia se manifiesta como lesiones en la piel, mucosas, ojos y nervios. Una dieta deficiente produce crecimiento lento y diarrea en las aves. Los animales afectados presentan buen apetito, sin embargo, se rehúsan a caminar y cuando son forzados, lo hacen sobre sus tarsos ayudados por las alas. Si bien es común observar en las aves afectadas parálisis y dedos torcidos (hacia adentro) es más frecuente encontrar sólo la parálisis de las piernas; las plumas van a mostrar un rizado característico.

Se produce una reducción en el porcentaje de postura y se incrementa la mortalidad embrionaria; los polluelos nacen con patas cortas, edema, dedos torcidos, anemia y mal emplume. El hígado de los embriones muertos puede presentar un color café a verde oscuro. Al inicio de la deficiencia, la mortalidad embrionaria afecta a las edades más tempranas; conforme continúa la deficiencia, la mortalidad va a ser sobre todo tardía.

Los tarsos de los animales afectados presentan resequedad, engrosamiento y enrojecimiento. Sólo son necesarios unos pocos días de alimentación de las reproductoras con una dieta deficiente de riboflavina para producir signos de carencias. La deficiencia marginal en aves se puede llegar a producir por una reducción en el consumo de alimento debido al estrés calórico y por la presencia de enfermedades.

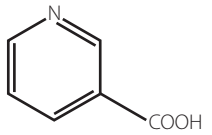
En pavos afectados se presenta crecimiento pobre, mal emplume y parálisis de las piernas, además, lesiones en la comisura del pico y piel que pueden llegar hasta una dermatitis severa de las patas y piernas. En casos graves se puede observar edema y ablandamiento del nervio ciático y de los nervios braquiales.

## Vitamina $B_3$ (niacina)

También llamada ácido nicotínico y niacinamida. La niacina se deriva de dos compuestos: el ácido nicotínico y la niacinamida. El término "niacina" es utilizado tanto para la nicotinamida como para el ácido nicotínico, términos que, a su vez, se utilizan como sinónimos. El primero en descubrirse

fue el ácido nicotínico el cual es un producto de la oxidación de la nicotina, de donde surge su nombre, de ahí el problema de confusión de los términos.

Fórmula estructural de la niacina y el ácido nicotínico




*Funciones*

La vitamina $B_3$ también llamada niacina, es un componente importante de las coenzimas NAD y NADP; sus metabolitos se encuentran presentes en todas las células y son indispensables en las reacciones de óxido-reducción que tienen lugar en la degradación de los carbohidratos, proteínas y grasas, por lo que juegan un papel importante en la producción de energía, participan también como transductor de señales. Regula la expresión de algunos genes y el mantenimiento de la integridad genómica.

En las aves existe una relación importante entre la niacina y el triptófano, donde los requerimientos del organismo de niacina van a depender del nivel de triptófano presente en la dieta. Las aves son capaces de sintetizar niacina a partir del triptófano, siempre y cuando las necesidades de este último hayan quedado cubiertas. El pollo necesita de 45 mg de triptófano para sintetizar 1 mg de niacina.

En el caso del pato requiere 175 mg de triptófano para sintetizar 1 mg de niacina. Esta diferencia en la capacidad de convertir triptófano en niacina entre el pollo y pato, refleja el elevado requerimiento de los patos por la niacina.

El $NAD^{2+}$ y su forma reducida NADH son los mayores aceptadores y donadores celulares en muchas reacciones biológicas de oxidorreducción. El $NAD^{2+}$ se utiliza en reacciones para la transferencia de potenciales energéticos libres almacenados en carbohidratos, lípidos y proteínas como NADH, el cual es utilizado en la formación de ATP.

El $NADP^{2+}$ o adenín nicotín dinucleótido fosfato se forma a partir del $NAD^{2}$ y participa como coenzima en la oxidación de la glucosa-6-fosfato por la vía de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, donde el $NADP^{2+}$ es reducido a NADPH.

El NADPH actúa como agente reductor en la biosíntesis de los ácidos grasos y esteroides y mantiene al glutatión en su forma reducida. El $NAD^{2+}$ también se encuentra involucrado en las señales moleculares, catalizando directamente la formación de ADP ribosa cíclico, el cual es un movilizador de calcio intracelular.

Puede mencionarse que participa en el buen mantenimiento de la piel, el sistema nervioso y el sistema digestivo, promoviendo un adecuado apetito.

El ácido nicotínico en dosis farmacológicas se usa como un agente lipolítico ya que disminuye el colesterol LDL y los triglicéridos; también aumenta el colesterol HDL.

Tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida se absorben con eficacia en el intestino delgado por difusión facilitada mediada por una bomba sodio-dependiente y por difusión pasiva, para ser transportada por vía porta y distribuirse a varios tejidos. Se metabolizan por varias vías; el ácido

nicotínico no se metaboliza de inmediato a nicotinamida, si no que pasa por varias etapas hasta producir $NAD^{2+}$ y después nicotinamida. La nicotinamida sí se puede convertir a la primera en ácido nicotínico.

El ácido nicotínico se metaboliza a ácido nicotínico mononucleótido (NicMN) al cual se le considera el primer metabolito de la niacina y se convierte también en el L-triptófano de la dieta. El NicMN se convierte en ácido nicotínico adenín dinucleótido (NicAD), el cual se transforma en $NAD^{+}$. Se biotransforman elevadas concentraciones de ácido nicotínico en el hígado a ácido nicotinúrico. Los principales productos catabólicos de la nicotinamida son el N-metil nicotinamida, N´-metil-5 carboxamida-2-piridona, N´-metil-5-carboxamida-4-piridona y nicotinamida-N-óxido.

Se excretan grandes cantidades de ácido nicotínico en orina sin cambio, y un menor porcentaje como conjugado glicina del ácido nicotínico y nicotinúrico. La nicotinamida se elimina casi sin cambio y un menor porcentaje como N´-metil nicotinamida, N´-metil-5-carboxamida-2-piridona, N´-metil-5-carboxamida-4-piridona y nicotinamida-N-óxido.

### *Deficiencias*

El ácido nicotínico (no la nicotinamida), en dosis bajas disminuye los niveles séricos de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos; en contraste, dosis altas incrementan los niveles séricos de lipoproteínas de alta densidad y disminuyen los niveles de lipoproteína y apolipoproteína B 100.

No se conoce con exactitud la manera como se logra el efecto antihiperlipidémico, pero se cree que es por medio de la disminución de ácidos grasos libres del tejido adiposo, con lo cual disminuye la entrada de ácidos grasos libres al hígado, la reesterificación de ácidos grasos libres y la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); al reducir la producción de VLDL se reduce la formación de LDL. Otra hipótesis propone que el ácido nicotínico inhibe de manera directa la secreción hepática de apolipoproteína.

La deficiencia de niacina se caracteriza por graves desórdenes metabólicos, así como por la aparición de lesiones en piel y en aparato digestivo. Los primeros signos de deficiencia son la reducción en el consumo de alimento, retardo en el crecimiento, debilidad, desórdenes digestivos y diarrea.

Asimismo, se puede llegar a observar inflamación de la lengua y cavidad oral (conocida como lengua negra), mal emplume, alargamiento de la articulación del tarso y arqueo de las patas, similares a la perosis, pero a diferencia de la deficiencia de manganeso o colina, el tendón rara vez se separa de los cóndilos. En el pavo se ha relacionado la deficiencia de niacina con diarrea y emplume pobre, lo cual, por supuesto, se puede corregir agregando a la dieta niacina y vitamina E.

La deficiencia de niacina produce una reducción en la producción de huevo y de la incubabilidad; asimismo, la deficiencia de niacina/triptófano puede producir la aparición de lesiones duodenales y pancreáticas comparables a las ocasionadas por la deficiencia de tiamina. Los embriones provenientes de aves deficientes de niacina van a presentar micromelia y picos de loro. En pavos se ha asociado la suplementación de niacina con el tamaño del huevo.

## Vitamina $B_5$ (ácido pantoténico)

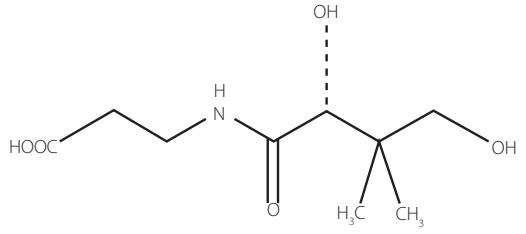
La vitamina $B_5$ es esencial para la biosíntesis de la coenzima A e inclusive se cree que es su forma activa. El ácido pantoténico es un ácido dihidroxidimetilbutírico unido a una D-alanina. Existen las sales sódicas y cálcicas que se disuelve con facilidad en agua, y los ácidos débiles que son casi insoluble en solventes orgánicos.

El pantotenol es más activo que el ácido pantoténico en aves en crecimiento. El isómero L ácido pantoténico es fisiológicamente inerte y sólo la forma dextrorrotaria natural tiene alguna actividad biológica; algunos organismos sólo utilizan parte de la molécula; por ejemplo, las bacterias requieren sólo la parte ácido dihidroxidimetilbutírico y algunas levaduras sólo la parte de la g-alanina, pero los animales requieren la molécula completa del ácido pantoténico o sus formas alcohol reducidas.

Es considerada como factor nutricional y las raciones se han suplido con pantotenato de calcio. Algunos estudios mencionan que la viabilidad del pollito recién nacido es mejor cuando las reproductoras reciben un aporte de 20 mg/kg de ácido pantoténico por día. La administración del ácido pantoténico y de otras vitaminas del complejo B se ve justificada en casos de mala absorción y diarrea crónica, casos en los que la síntesis de ésta y otras vitaminas se ve disminuida en forma importante.

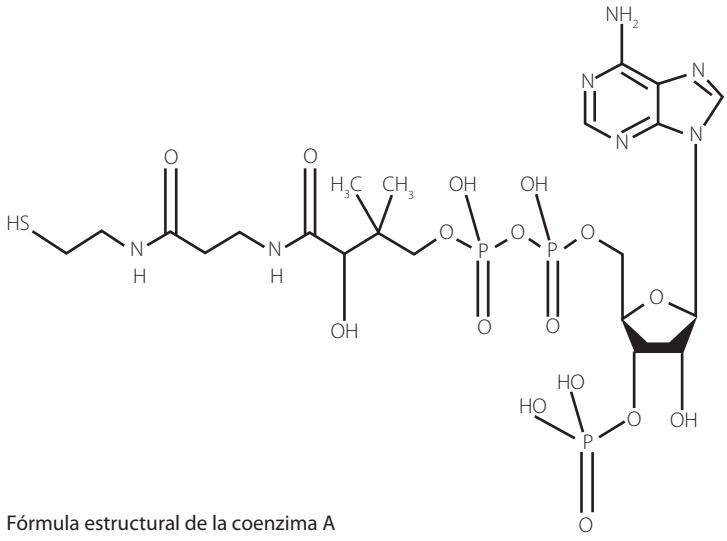
La baja ganancia diaria de peso por la deficiencia del ácido pantoténico en animales jóvenes se encuentra relacionada con alteraciones en el metabolismo de la CoA. No se han definido con exactitud los mecanismos que regulan la síntesis de dicha coenzima; sin embargo, la dieta y el balance hormonal están relacionados.

Fórmula estructural del ácido pantoténico




Las formas activas y unidas del ácido pantoténico juegan un papel muy importante en el metabolismo intermedio como activador y transportador de los grupos acil (acetil, acetil graso, α-cetoglutaril) por medio de un tiol reactivo y la fosfopantoteína. La vitamina $B_5$ se encuentra involucrada en más de 100 reacciones metabólicas de carbohidratos, proteínas y en la síntesis de lípidos, neurotransmisores, hormonas esteroidales, porfirinas y hemoglobina.

A nivel intestinal se absorbe en forma de defosfo CoA o 4 fosfopantoteína, pantoteína, pantotenato + cisteamina; sólo la pantoteína y el pantotenato se absorben por difusión simple a través de la mucosa gastrointestinal. El ácido pantoténico y sus metabolitos son transportados por acarreadores séricos, las concentraciones más altas del pantotenato se encuentran en el hígado, seguida del corazón y en menor concentración en los riñones, músculo y suprarrenales. La cantidad de ácido pantoténico excretada en la orina depende de lo consumido.



Fórmula estructural de la coenzima A

*Deficiencias*

En aves se le asocia a dermatosis, enteritis, pluma quebradiza, algunas formas de neuritis, bajas ganancias de peso y crecimiento deficiente. Las lesiones en general son difíciles de diferenciar de otras deficiencias, en particular la de biotina. Hay efectos negativos en los nervios motores que disminuyen la función de los músculos abductores.

*Toxicidad*

La ingestión de cantidades elevadas de ácido pantoténico no induce algún cambio; se han dado hasta 20 g/kg en la dieta de ratas sin observarse alteraciones; la DL50% en ratas es de 1 g/kg de peso administrada por vía parenteral.

## Vitamina $B_6$ (piridoxina)

La piridoxina fue sintetizada en 1939 y aislada por primera vez en el año 1983.

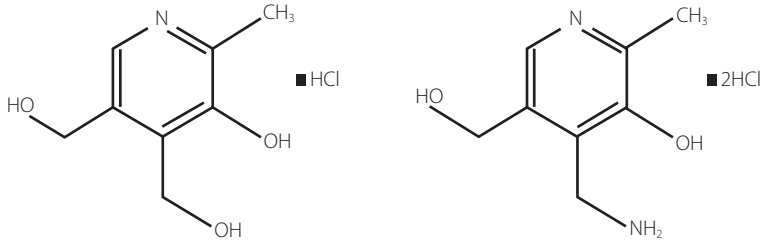
*Funciones*

La vitamina $B_6$ desempeña un papel importante en la síntesis de anticuerpos, ayuda a mantener la función normal del cerebro y actúa también en la formación de glóbulos rojos. Es requerida en una gran variedad de reacciones químicas necesarias para el metabolismo de proteínas; por lo tanto, entre mayor cantidad de proteína ingerida, mayor cantidad de piridoxina necesaria. Se han encontrado varios compuestos naturales relacionados (piridoxina, piridoxal, piridoxamina), los cuales tienen

diferentes propiedades biológicas, por lo que a todos se les ha denominado vitamina $B_6$ y se les ha asignado el nombre genérico de piridoxina.

Cualquiera de esos compuestos son utilizados por el organismo, biotransformándose en el hígado a piridoxal 5´-fosfato, la forma activa de la vitamina. La piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina se absorben con facilidad en el tubo digestivo después de la hidrólisis de sus derivados fosforilados. El fosfato de piridoxal es al menos 60% de la vitamina $B_6$ en la circulación. Se cree que el piridoxal es la forma primaria que cruza las membranas celulares. El principal producto excretado es el ácido 4-piridóxico, formado por el efecto de la adenilato oxidasa hepática sobre el piridoxal libre.

Como coenzima, el fosfato de piridoxal participa en varias transformaciones metabólicas de aminoácidos (descarboxilación, transaminación y racemización) y en pasos enzimáticos del metabolismo de aminoácidos que contienen sulfuro y grupos hidroxi. En el caso de la transaminación, el fosfato de piridoxal unido a enzimas es objeto de aminación hacia fosfato de piridoxamina mediante el aminoácido donador, y el fosfato de piridoxamina unido sufre desaminación hacia el fosfato de piridoxal mediante el aceptor α-cetoácido. La vitamina $B_6$ también participa en el metabolismo del triptófano. Una reacción evidente es la conversión del triptófano en 5-hidroxitriptamina. La conversión de metionina en cisteína también depende de la vitamina.




Fórmula estructural de varias formas de vitamina $B_6$

### *Deficiencias*

Uno de sus antimetabolitos más activo es la 4-desoxipiridoxina, que da origen al 4-desoxipiridoxina-5-fosfato, inhibidor competitivo de varias enzimas dependientes de fosfato de piridoxal, la hidrazida del ácido isonicotínico (isoniazida), así como otros compuestos carbonilo se combinan con el piridoxal o el fosfato de piridoxal para formar hidrazonas que son potentes inhibidoras de la piridoxalcinasa. También quedan inhibidas las reacciones enzimáticas en las cuales participa el fosfato de piridoxal como coenzima, pero sólo a concentraciones mucho mayores que las necesarias para bloquear la formación de fosfato de piridoxal.

Hay fármacos que no se usan en aves que pueden causar deficiencia de vitamina $B_6$, pero hay otros que se usan y que no se ha estudiado su interacción con la vitamina $B_6$.

La deficiencia de vitamina $B_6$ no produce mortalidad de gallina o gallos, pero en gallinas de postura produce una inmediata anorexia, pérdida de peso, reducción de los depósitos de grasa corporal

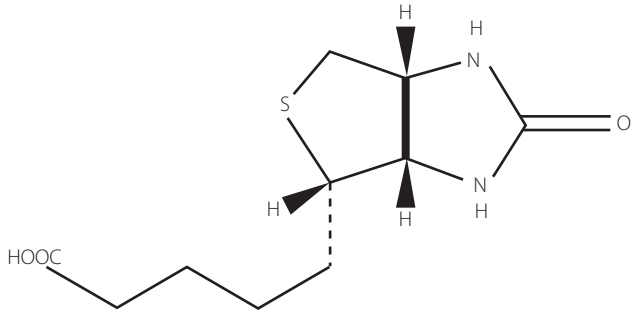
y una reducción intensa en la incubabilidad de los huevos fértiles, pudiendo ocasionar una caída completa de la producción de huevo. La falta crónica de vitamina $B_6$ puede ocasionar la involución de los ovarios y oviductos de las aves, sobre todo si hay una baja ingesta de alimento.

Un signo evidente de deficiencia de vitamina $B_6$ en las gallinas adultas es la regresión de las barbillas y cresta; también es frecuente observar lesiones en las articulaciones, como puede ser la osteoartritis. Su adición a la dieta produce un incremento en la viabilidad de los embriones. Los efectos de la deficiencia de la piridoxina son reversibles casi por completo, cuando a las aves con la deficiencia se les proporciona adecuados niveles de la vitamina $B_6$.

La suplementación de piridoxina y L-metionina en la dieta de pollo de engorda produce un incremento significativo en el crecimiento y en la conversión alimenticia de los pollos de engorda. La piridoxina tiene baja toxicidad.

## Vitamina $B_8$ (biotina)

Al principio, la biotina fue identificada como requerimiento nutricional de las levaduras. En un principio se le conoció como vitamina "H" y fue aislada en forma pura en 1935. Su estructura se estableció hasta 1942, después de haberse demostrado que los animales requerían de su suplementación.




Fórmula estructural de la biotina

Es un ácido monocarboxílico poco soluble en agua y alcohol e insoluble en solventes orgánicos. La solución acuosa de la materia seca es estable a 100°C y a luz. La vitamina se destruye por ácidos o álcalis y por oxidaciones como por peróxidos o permanganatos. La biocitina es una forma unida de la biotina aislada de levaduras, plantas y tejido animal. Hay otras formas que con regularidad son liberadas durante la digestión péptica. Se han encontrado tres formas naturales de biotina, además de la biotina libre.

Esos derivados son biocitina (biotinil L-lisina), y los sulfóxidos D y L- de la biotina. Si bien las formas derivadas de la biotina son activas para apoyar el crecimiento de algunos microorganismos, se desconoce su eficacia como sustitutos de la biotina en la nutrición animal.

### *Funciones*

Es la coenzima de las carboxilasas y tiene la capacidad de fijar dióxido de carbono, lo cual ocurre en una reacción de dos pasos; la primera comprende unión del $CO_2$ a la mitad de biotina de la holoenzima y el segundo, transferencia del $CO_2$ unido a biotina hacia un aceptor apropiado.

Como tal, tiene importancia en el metabolismo tanto de carbohidratos como de lípidos e interviene en la formación de la glucosa a partir de los carbohidratos y de las grasas.

Funciona como cofactor para la carboxilación enzimática de cuatro sustratos: piruvato, acetil CoA (CoA), propionil CoA y b-metilcrotonil CoA.

Se encuentra involucrada en la conversión de:

- Ácido propiónico al ácido succínico en la metilmalonil CoA.
- Acetil $CO_2$ a malonil CoA durante la formación de ácidos grasos de cadena larga.
- Ácidos grasos insaturados a una forma estable *cis* en la síntesis de ácidos grasos biológicamente activos.

Es probable que participe en la síntesis de citrulina, purinas y pirimidinas.

La oxibiotina es una vitamina activa en partes, pero el sulfonato ácido de oxibiotina y otros análogos son antimetabolitos e incluso son capaces de inhibir crecimientos bacterianos. Diversos compuestos antagonizan las acciones de la biotina, entre ellos la biotina sulfona, la destiobiotina y algunos ácidos carboxílicos tipo imidazol.

La biotina ingerida se absorbe con rapidez del tubo digestivo y aparece en la orina sobre todo en forma de biotina intacta, y en menor cantidad como los metabolitos bis norbiotina y biotina sulfóxido.

### *Deficiencias*

Es difícil encontrar una deficiencia de biotina porque las bacterias intestinales son eficientes productoras. Se necesitaría eliminar las bacterias del tubo digestivo y proporcionar una dieta a base de clara de huevo cruda, o administrar antimetabolitos de la biotina para producir deficiencia. Las posibles deficiencias se relacionarían sobre todo con consumos altos de proteínas antagonistas de la biotina, la cual impide su absorción.

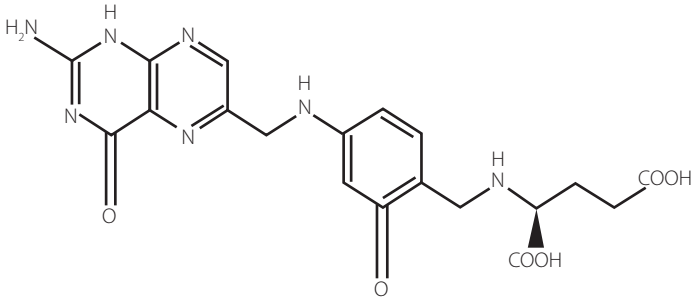
Los signos de deficiencia de la biotina son: escaso crecimiento, debilidad de las patas, aparición de costras alrededor de los ojos y del pico, adelgazamiento de la piel de patas, reducción en la fertilidad e incubabilidad, incremento en la mortalidad embrionaria temprana y tardía, así como los embriones que pican y no nacen. En los embriones se puede observar la aparición de membranas interdigitales. En el pollo es posible observar la reducción en la formación de hueso y condrodistrofía. En la gallina de postura se presenta la muerte súbita con presencia de hígado graso o síndrome renal.

### *Toxicidad*

No se ha informado toxicidad por biotina a pesar de la administración de dosis altas por más de seis meses.

## Vitamina $B_9$ (ácido fólico)

También se le conoce como folacina, folato, ácido pteriolglutámico, vitamina Bc, vitamina M, factor citrovoro, factor *Lactobacillus casei* y factor U.




Fórmula estructural del ácido fólico

### *Funciones*

Es una vitamina esencial para el metabolismo animal y como factor de crecimiento de las bacterias. Al igual que las otras vitaminas del complejo B, el ácido fólico es sintetizado por las bacterias presentes en el tubo intestinal de las aves sobre los sacos ciegos.

Es una vitamina hematopoyética, libre o combinada con una o más moléculas adicionales de L(+) ácido glutámico. Se encuentra en hígado, riñón, hongos, espinacas, levadura, hojas verdes y pastos. Por su estado físico se encuentra en forma de cristales amarillos naranja, algo solubles en metanol, poco soluble en etanol y butanol; insoluble en acetona, cloroformo, éter y benzeno. Las soluciones inyectables son preparadas disolviendo los cristales en soluciones de $NaHCO_3$ o en soluciones de metilglucamina. Un gramo en 10 ml de agua contiene un pH de 4 a 4.8.

La forma activa del ácido fólico es el tetrahidrofolato y su función más importante es la transferencia de unidades de carbón para la síntesis de bases púricas y pirimídicas y de ADN en todas las células. Es un componente esencial en tres de las cuatro bases del ADN (tiamina, adenina y guanina).

En la médula ósea es necesaria para la formación de células rojas y la síntesis de ARN. Transfiere grupos metilos a la homocisteína para formar metionina en conjunción con otros miembros del complejo B.

Se almacena en el hígado y se prefieren las formas poliglutamato de ácido fólico que son más absorbibles que monoglutamato (forma sintética poco absorbible).

Si bien los niveles recomendados de ácido fólico son de 0.55 mg/kg/día, existen estudios que sugieren la administración de 1 mg/kg/día, junto con 250 mg/kg de vitamina C en casos de estrés calórico postulando que así se mejora el desarrollo del pollo de engorda.

### *Deficiencias*

La suplementación de metionina puede suplir deficiencias de ácido fólico, mientras que las deficiencias de vitamina C y piridoxina exacerban los signos de carencia. La presencia de hongos en el alimento aumenta los requerimientos de ácido fólico.

La administración por vía oral de dosis elevadas de antibióticos en las aves puede producir deficiencia de ácido fólico, que se manifiesta por retraso en el crecimiento en el pollo y disminución en la conversión alimenticia. En ocasiones sólo se puede observar la presencia de anemia macrocítica, con la formación anormal de los núcleos de los eritrocitos, elevado número de mitosis e hipersegmentación de los granulocitos. En médula ósea pueden encontrarse megaloblastos.

Es frecuente que los animales afectados presenten un mal emplume y perosis. En el hígado es posible observar lesiones microscópicas, como daño en el endotelio sinusoidal y presencia de células inflamatorias. En reproductoras, tanto de pollo como de pavo, producen una reducción en la incubabilidad del huevo, mortalidad embrionaria, sobre todo después de haber picado la cámara de aire.

Los embriones pueden presentar la deformidad del pico superior y de los huesos de la tibia y tarsos. Los pavipollos nacidos provenientes de madres deficientes de ácido fólico, presentan parálisis cervical y pueden morir en 48 horas si no se les administra el ácido fólico en forma inmediata.

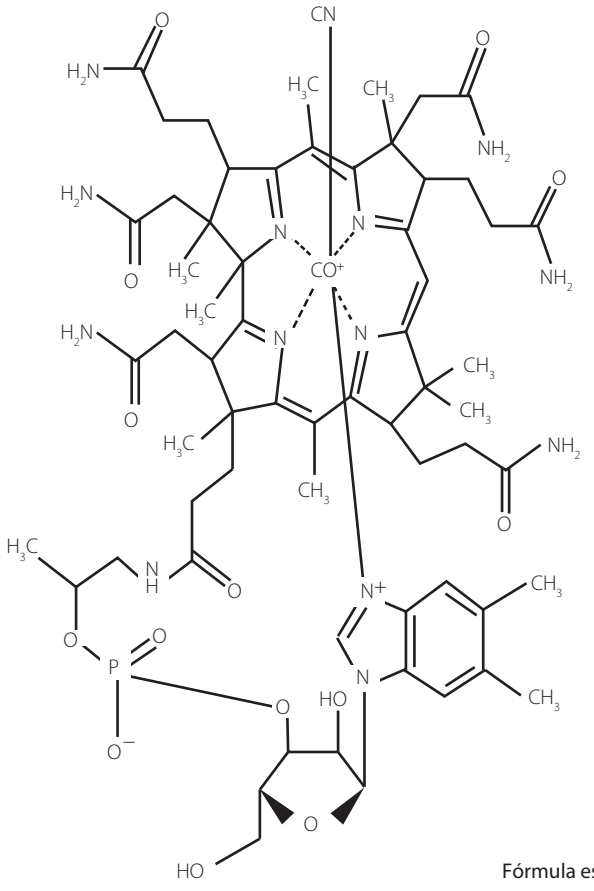
## Vitamina $B_{12}$ (cianocobalamina)

En 1930, W.B. Castle logró aislar un "factor intrínseco" de la secreción gástrica el cual estaba ausente en el estómago de las personas que sufrían anemia perniciosa. En 1948 y 1949 los investigadores Todd en Inglaterra y Folks en Estados Unidos aislaron e identificaron la vitamina $B_{12}$ como el factor antianémico presente en el hígado.

Su forma es de un cristal de color rojizo oscuro y es higroscópico. Cuando se expone al aire puede absorber humedad. Un gramo se disuelve más o menos en 80 ml de agua. Es inodora e insípida y su máxima estabilidad es a un pH de 4.5 a 5. Soluble en soluciones alcalinas e insoluble en acetona, ácido clorhídrico y éter. Las soluciones acuosas se descomponen en presencia de aldehídos, ácido ascórbico, gluconato, sulfato férrico y vainilla y se estabilizan añadiéndoles sulfato de amonio.

También se le conoce como factor proteínico animal, zooferina, eritrotina, factor 10 fisina. Es un compuesto sintetizado sólo por microorganismos y sus principales fuentes son el pescado, carne, hígado y productos lácteos; las plantas contienen muy poco o nada de esta vitamina. También se encuentra en el suelo y el agua. Es transformada por el cuerpo en sus diferentes formas bioactivas: metilcobalamina y cobalamina, que sirven como cofactores enzimáticos.

Los requerimientos de vitamina $B_{12}$ en las aves son mínimos. Como se mencionó, se produce en el tubo GI por las bacterias, sobre todo en los sacos ciegos. Las harinas de pescado y carne son fuentes importantes de cianocobalamina. Se aconseja incluirla en las premezclas vitamínicas del alimento de las aves. Es necesaria para un adecuado crecimiento y la incubabilidad.



Fórmula estructural de la cianocobalamina

*Deficiencias*

Si la metilcobalamina se ve inhibida también lo hace la reparación y formación del tejido nervioso, ya que participa en la transferencia de grupos metilo en la regeneración de metionina de la homocisteína. El grupo metilo de 5-metitetrahidrofolato pasa a una forma reactiva reducida de cobalamina para formar metilcobalamina, la cual transfiere el grupo metilo a la cadena tiol de la homocisteína.

Dentro de los signos característicos de la deficiencia de vitamina encontramos: crecimiento retardado, mala conversión alimenticia, reducción del tamaño de los huevos y reducción de la incubabilidad de los mismos, dado que en apariencia la membrana corioalantoidea no se desarrolla en forma adecuada.

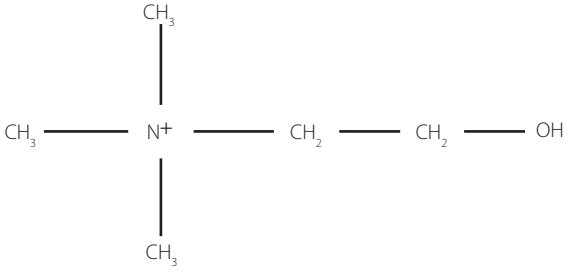
Se ha señalado que es posible que la baja incubabilidad del huevo almacenado por largo tiempo se deba en parte a los niveles reducidos de vitamina $B_{12}$ en el embrión. La mortalidad embrionaria se manifiesta a partir del día 17 de incubación. Los embriones presentan reducción en su tamaño, miopatía de los músculos de las piernas, hemorragias difusas, perosis, edema e hígado graso. Los pollitos que logran nacer presentan anemia.

## Colina

Amina natural con regularidad clasificada como vitamina del complejo B y componente de una gran cantidad de moléculas importantes, tales como la acetilcolina y la lecitina. Se considera un nutriente esencial para las aves.

Se le encuentra en forma abundante en el aceite de soya, trigo, pasturas verdes, y en el ave se concentra en el tejido nervioso y glandular. La colina realiza una gran cantidad de funciones importantes. Es componente importante de los fosfolípidos (p. ej., lecitina), elementos estructurales de la membrana celular proporcionándoles flexibilidad. También forma parte de la esfingomielina necesaria para la función y estructura celulares.

Forma parte de la acetilcolina y aporta grupos ($CH_3$) participando en diferentes reacciones; por ejemplo, los genes se pueden activar o desactivar mediante la transferencia de metilos, lo que le da a la colina un papel importante en los procesos de señalización celular. *In vitro*, su deficiencia causa apoptosis e incremento de la ceramida, un precursor de la esfingomielina, y esto parece estimular a la caspasa, una enzima mediadora de apoptosis.



Fórmula estructural de la colina

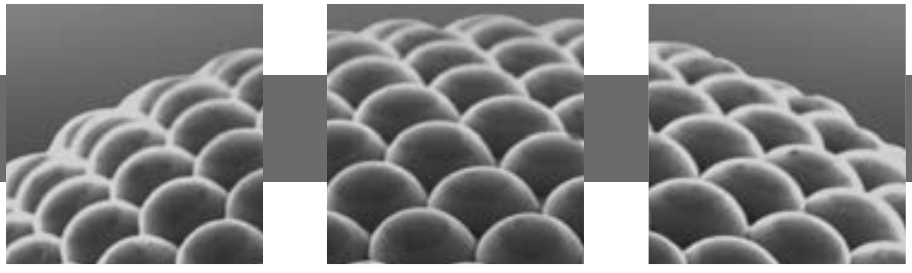
La suplementación de la colina se ha asociado con un tamaño de huevo mayor, mejora en la incubabilidad y reduce o previene la aparición del hígado graso.

### *Deficiencia*

Los animales con deficiencia de colina sufren hemorragias renales y deposición exagerada de grasa en el hígado. Estos efectos se alivian de manera inmediata al añadir metionina, que se convierte en el organismo en colina. La principal manifestación de la deficiencia de colina es el retardo en el crecimiento y perosis.

Como parte de la acetilcolina (neurotransmisor esencial), la deficiencia grave induce alteraciones neurológicas funcionales. En tal caso se debe suplementar lecitina o fosfatidilcolina como fuente que puede aportar colina a nivel de placa neuromuscular y en ciertos segmentos del sistema nervioso central.

# Capítulo 16



# Antimicóticos en aves

## Aspergilosis

Es posible relacionar a las micosis en avicultura con mal diseño de las casetas, con énfasis en la mala ventilación, elevada humedad y poca iluminación. Quizá las micosis sean más comunes de lo que aceptamos como clínicos, pero su presentación atípica con signos clínicos poco distinguibles hace que se le subdiagnostiquen. A continuación se presentan las tres patologías más comunes producidas por hongos y los tratamientos recomendados.

La aspergilosis es una enfermedad micótica que ha sido observada tanto en aves como en mamíferos. En las primeras se encuentra de dos formas: en forma aguda se manifiesta una alta morbilidad y mortalidad infectando sobre todo a las aves jóvenes, en las aves adultas es menor la incidencia, presentándose una infección crónica en la cual un ave puede estar enferma sin infectar a las demás de la parvada. Es un problema más grave en pavos que en pollos. En el **cuadro 16.1** se presentan los rasgos clínicos de las dos formas más comunes de aspergilosis en aves comerciales.

**Cuadro 16.1 Principales características de las dos formas de aspergilosis**

| Aguda | Crónica |
|---|---|
| Aves jóvenes principalmente | Aves adultas principalmente |
| Alta morbilidad | Baja morbilidad |
| Alta mortalidad | Baja mortalidad |
| Inapetencia | Descarga ocular |
| Debilidad | Baja en la productividad |
| Jadeo silencioso | Jadeo o tos |
| Frecuencia respiratoria acelerada | |
| Sed | |
| Somnolencia | |
| Signología nerviosa | |

La *aspergilosis* es provocada en esencia por *Aspergillus fumigatus* y en algunas ocasiones por *Aspergillus flavus* y *Aspergillus nidulans*. En general, las esporas de la familia *Aspergillus* sp se distribuyen ampliamente en la naturaleza. Las aves se encuentran con frecuencia en contacto con dichas esporas por medio de alimento o camas contaminadas. Se ha encontrado que dentro de la flora micótica pulmonar en aves de más de 13 semanas, *Aspergillus fumigatus* es huésped común sin ser patógeno. Otros con altos potenciales patógenos encontrados en aves son: *Aspergillus* sp, *Penicillium* sp, *Paecilomyces* sp, *Cephalosporium* sp, *Trichoderma* sp, *Scopulariopsis* sp y *Mucor* sp.

La principal vía de entrada de las esporas de *Aspergillus* sp es la aérea, induciendo infecciones pulmonares. La infección por vía digestiva es menos frecuente y se origina por la ingestión de alimentos contaminados, siendo común que la infección evolucione a una infección respiratoria por la inhalación conjunta de esporas procedentes del pienso contaminado y levantadas por el viento o por el mismo batir de las alas.

Una variante de infección es la contaminación *in ovo*, las esporas tienen la capacidad de penetrar por fisuras o atravesando directamente la cáscara, la procedencia de las esporas puede ser la paja del suelo o el hecho de incubar huevos sucios con excremento o bien hongos procedentes de la sala de incubación por falta de higiene.

La susceptibilidad a la aspergilosis, al igual que con cualquier otro agente patógeno, depende de una serie de factores como: la línea, edad, estado inmune, cepa de hongo, condiciones de manejo y bioseguridad. No obstante, en este caso la edad es uno de los factores determinantes del tipo de presentación de la enfermedad, siendo los adultos los más resistentes.

Las lesiones del árbol respiratorio se presentan como formaciones nodulares a nivel bronquial, pulmonar y de sacos aéreos similares a las que produce la sinusitis infecciosa o la enfermedad respiratoria crónica. En el examen histopatológico se observan las formas vegetativas del hongo en tejidos pulmonares y sacos aéreos, con una reacción celular inflamatoria y exudativa; estos nódulos también pueden aparecer en ocasiones en otros órganos y las lesiones oculares se caracterizan por conjuntivitis y úlceras en la córnea. En estudios hematológicos se observa heterofilia, linfopenia y monocitosis. El recuento de leucocitos está por encima de 30 a 40 000 leucocitos/$mm^3$, las AST, LDH y CK están elevadas, pero no indican patología hepática propia.

## Tratamiento de la aspergilosis

La terapia contra las infecciones con *Aspergillus* sp incluyen uno o más agentes antimicóticos sistémicos, siendo de práctica común el uso de nebulizaciones con diversos productos para infecciones pulmonares y de sacos aéreos. Entre los agentes utilizados se encuentran clotrimazol nebulizado a razón de 10 mg/ml en polietilenglicol por 30 a 60 min; terbinafina nebulizada a 1 mg/ml en solución acuosa y la anfotericina B que se nebuliza a 1 mg/ml de solución salina estéril por 15 min cada 12 h.

En la actualidad se cuestiona mucho el uso de estos antimicóticos como aerosoles, ya que no se ha comprobado su biodisponibilidad en sacos aéreos. En evaluaciones de laboratorio exponiendo a las aves a caretas con anfotericina B se demostró que los animales desarrollan nefrotoxicidad. Dentro de las terapias sistémicas sin nebulización se han visto buenos resultados con: ketoconazol (30 mg/kg PO cada 12 h), itraconazol (10 mg/kg PO cada 12 h), fluconazol (15 mg/kg PO cada 12 h), terbinafina (10 a 15 mg/kg PO cada 12 a 24 h).

En los casos que se ha visto una infección a nivel del sistema nervioso central (SNC) el fluconazol es el medicamento de elección. La mayoría de estas terapias son utilizadas en aves de ornato ya que no son por economía redituables en las grandes explotaciones avícolas. En palomas se han utilizado terapias de soluciones de $HgCl_2$ 1:500 directamente sobre la piel en infecciones cutáneas y para aquellas que involucran las vías respiratorias se han visto buenos resultados con la aplicación de itraconazol con dosis de 10 a 15 mg/kg por vía oral dos veces al día durante la primera semana; después la administración será sólo una vez por día junto con la nebulización de anfotericina B, tres veces al día.

En evaluaciones *in vitro* se ha visto que la nistatina, anfotericina B y tricomicina inhiben el crecimiento de *A. fumigatus*, pero no así la griseofulvina.

La información publicada por el Comité Nacional para la Normatización de Laboratorios Clínicos (NCCLS) para las susceptibilidades *in vitro* de hongos filamentosos ha establecido los valores críticos de CMI 50 y 90% de algunos antimicóticos para *Aspergillus* sp. En los **cuadros 16.2**, **16.3** y **16.4** se mencionan dichos valores.

**Cuadro 16.2 Concentraciones mínimas inhibitorias reportadas para *Aspergillus flavus***

| | Fármaco | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Anfotericina B | Anfotericina B | Itraconazol | Voriconazol | Nistatina liposomal | Fluconazol | Nistatina |
| **$MIC_{90}$** | 2 | 1 | >16 | 1 | 2 | >1 280 | nr |
| **$MIC_{50}$** | 0.75 | - | 0.25 | 0.5 | 2 | >1 280 | 8 |
| **Referencia** | [1] | [1] | [1] | [2] | [3] | [3] | [3] |

[1] Szekely A, *et al*. Comparison of E-test and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of molds. J Clin Microbiol 1999; 37: 1480-1483.
[2] Cuenca-Estrella M, *et al*. Comparison of the in-vitro activity of voriconazole (UK-109, 496), itraconazole and Amphotericin B against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. J Antimicrob Chemother 1998; 531-533.
[3] Oakley KL, *et al*. Comparison of *in vitro* activity of liposomal nystatin against *Aspergillus* species with those of nystatin, Amphotericin B (AB) deoxycholate, AB colloidal dispersion liposomal AB, AB lipid complex, and itraconazole. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1264-1266.

**Cuadro 16.3 Concentraciones mínimas inhibitorias reportadas para *Aspergillus fumigatus***

| | Fármaco | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Anfotericina B | Itraconazol | Voriconazol | Nistatina liposomal | Nistatina | Anfotericina B liposomal | Fluconazol |
| **$MIC_{90}$** | 8 | 0.25 | 0.5 | 4 | 16 | >64 | 8 |
| **$MIC_{50}$** | 4 | 0.25 | 0.5 | 2 | 16 | >16 | >64 |
| **Referencia** | [1] | [1] | [3] | [2] | [2] | [3] | [4] |

[1] Szekely A, *et al*. Comparison of E-test and broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of molds. J Clin Microbiol 1999; 37: 1480-1483.
[2] Oakley KL, *et al*. Comparison of *in vitro* activity of liposomal nystatin against *Aspergillus* species with those of nystatin, Amphotericin B (AB) deoxycholate, AB colloidal dispersion liposomal AB, AB lipid complex, and itraconazole. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1264-1266.
[3] Murphy M, *et al*. Activity of voriconazole (UK-109, 496) against clinical isolates of *Aspergillus* species and its effectiveness in an experimental model of invasive pulmonary aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 696-698.
[4] Tawara S, *et al*. *In vitro* activities of a new lipopeptide antifungal agent, FK463, against a variety of clinically important fungi. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 57-62.

## ❑ Moniliasis

Esta enfermedad es conocida también con los nombres de candidiasis o muget. Las diversas especies de *Candida* sp se encuentran ampliamente distribuidas en el mundo, formando parte de la flora digestiva normal de mamíferos y aves. Las diversas especies de *Candida* son microorganismos oportunistas que causan infecciones en animales debilitados, enfermos, bajo estrés o con algún tipo de compromiso que disminuya la respuesta inmune.

Las aves son muy susceptibles a desarrollar infecciones, sobre todo en la parte superior del aparato digestivo, la cual se caracteriza por zonas engrosadas en el buche y proventrículo, así como erosión en la molleja. También puede haber inflamación en la cloaca. No es una enfermedad específica de los pollos; las palomas, pavos, faisanes y codornices, también son afectadas. Son susceptibles las aves de todas las edades.

La moniliasis es transmitida por la ingestión de esporas en el alimento, agua o que se encuentre en el ambiente. Los bebederos y agua sucios son excelentes reservorios de *Candida* sp, así como alimentos mal almacenados y muy húmedos. Cabe mencionar que la infección no se contagia de un ave a otra.

La moniliasis no produce signología específica. Algunas aves se observan pálidas, con plumaje erizado, tienen mal aspecto general, pueden presentar inflamación en la cloaca similar a una diarrea, el consumo de alimento puede aumentar de 10 a 20%. Las principales lesiones se localizan a nivel

**Cuadro 16.4 Concentraciones mínimas inhibitorias reportadas para *Aspergillus nidulans***

| | Fármaco | | |
|---|---|---|---|
| | Voriconazol | Anfotericina B | Itraconazol |
| **$MIC_{90}$** | 0.125 | 2 | 0.06 |
| **$MIC_{50}$** | 0.125 | 2 | 0.25 |
| **Referencia** | [1] | [1] | [1] |

[1] Oakley KL, *et al*. *In-vitro* activity of voriconazole against *Aspergillus* spp. and comparison with itraconazole and amphotericin B. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 91-94.

de buche, proventrículo y molleja; en los dos primeros se observan zonas blanquecinas engrosadas y erosión en la mucosa.

En el intestino grueso, ciegos y recto se pueden presentar lesiones conjuntas con *Eimeria brunetti*, observándose puntos blanquecinos y duros palpables con facilidad que pueden llegar a desprenderse y producir peritonitis. El diagnóstico se basa en la historia y las lesiones a nivel digestivo, la confirmación se obtiene con el aislamiento e identificación de *Candida albicans* en el laboratorio.

### Prevención y tratamiento de la moniliasis

Una vez que se ha introducido la moniliasis en la parvada se perpetúa en general por mínimas condiciones de higiene y manejo. Algunas de las medidas preventivas incluyen el uso continuo de inhibidores de hongos en los alimentos y almacenaje apropiado, administración de agua limpia o sanitizada, limpieza continua de material utilizado en la alimentación, etcétera.

Una de las medidas comunes que se utilizan para tratar el agua cuando ya está presente la enfermedad en la nave, es agregar cloro al agua de bebida, en la proporción de cinco partes por millón; el uso de antimicóticos es indispensable para el tratamiento de las naves y para controlar la infección. Entre las terapias utilizadas se encuentra la de nistatina (100 g/ton) en el alimento o sulfato de cobre ($CuSO_4$) (1 a 1.5 kg/ton durante siete a 10 días); en pavos se manejan dosis de 1:2 000, ácido propiónico o propionato de calcio o sodio (1 kg/ton durante 14 a 16 semanas).

Estas terapias llegan a tener un resultado terapéutico poco claro y a veces intangible, además de la consideración de no sobrepasar los niveles de algunos minerales e inducir una intoxicación. Dentro de las terapias es indispensable segregar a los animales enfermos para evitar canibalismo y darle tratamiento a las lesiones de la boca con antisépticos. La infección que se llega a dar en los pollitos hace suponer que los animales se infectan con el cascarón al momento del nacimiento por lo que es recomendable sumergir los huevos en soluciones yodadas. En el **cuadro 16.5** se presentan las concentraciones mínimas inhibitorias reportadas para *Candida albicans*.

## ❑ Mucormicosis intestinal

La mucormicosis intestinal es una micosis que afecta el sistema linfático en su región abdominal, presentándose de una forma crónica. En las lesiones que se presentan se ha aislado a la familia *Mucoracea* sp (*Mucor*, *Absidia* y *Rhizopus*), siendo los más comunes y patógenos *Mucor mucedo, Mucor racemosus* y *Absidia ramosa*.

Las aves inician con problemas digestivos generalizados y diarrea, presentándose una baja mortalidad y alta morbilidad, siendo común que se confunda con una enteritis bacteriana, lo cual en general agrava los casos induciendo estados crónicos de la enfermedad donde se observa sólo el retraso en el crecimiento, mal estado del plumaje, baja en la producción y conversión alimenticia.

Dentro de las lesiones comunes se observa en la entrada de los ciegos abultamientos enrojecidos y en el segundo tramo del asa duodenal aparecen unas formaciones alargadas, protuberantes y situadas longitudinalmente, coincidentes con la presencia de los engrosamientos en la entrada de los ciegos, lo cual corresponde a inflamación de ganglios intestinales.

**Cuadro 16.5 Concentraciones mínimas inhibitorias reportadas para *Candida albicans***

| | Fármaco | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Anfotericina B** | **Fluconazol** | **Fluocitocina** | **Ketoconazol** | **Voriconazol** | **Itraconazol** |
| **$MIC_{90}$** | 1.0 | 1.0 | 0.5 | 0.0625 | 0.5 | 0.5 |
| **$MIC_{50}$** | 0.5 | 0.25 | 0.125 | < 0.0039 | 0.06 | 0.06 |
| **Referencia** | [1] | [1] | [2] | [2] | [3] | [3] |

[1] Uzun O. *et al*. (1997) *In vitro* activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. Antimicrobial Agents Chemotherapy 41, 1156-1157.
[2] Zhanel G.G. *et al*. (1997) *In vitro* activity of a new synthetic echinocandin, LY303366, against systemic isolation of *Candida* species, *Chryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species. Antimicrobial Agents Chemotherapy 41, 863-865.
[3] Espinel-Ingroff A. (1998) *In vitro* activity of the new triazole-voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. Journal of Clinical Microbiology 36, 198-202.

## Tratamiento de la mucormicosis

Hay buenas respuestas al tratamiento con antimicóticos solubles en agua de bebida, por ejemplo, propionato de sodio a dosis de 0.5 g/L de agua, sólo o combinado con metilparabenzeno a 70 mg en igual cantidad durante un periodo de cinco días. En el **cuadro 16.6** se presentan algunos datos sobre los antimicóticos más utilizados en avicultura.

**Cuadro 16.6 Principales antimicóticos utilizados en avicultura**

| Fármaco | Especies | Vía | Dosis | Observaciones |
|---|---|---|---|---|
| ANFOTERICINA B | Rapaces<br>Psitácidos | IV | 1.5 mg/kg/c 8-24 h/1 semana | Indicada en casos de aspergilosis. Puede combinarse con ketoconazol, flucitocina o ambos. Nefrotóxica y puede suprimir la médula ósea. |
| | | SC | 1.5 mg/kg/día | El tratamiento puede durar 3-4 sem. |
| | | Intratraqueal<br>Nebulización | • 1 mg/kg/c 8-24 h/3 días<br>• 1 mg/ml sol. salina/15 min/bid | Puede combinarse con fluocitosina. No se absorbe en vías respiratorias. |
| | Psitácidos | Tópico | Una vez al día | Para lesiones orales por candidiasis. |
| CLOREXIDINA (desinfectante) | La mayoría | Solución (2%) en agua | • 15-20 ml/260 ml/ 2-4 sem<br>• 10-20 ml/260 ml<br>• 7-14 días | Para tratamiento contra *Candidia* sp y agentes virales. No se absorbe vía gastrointestinal. El tratamiento puede ser hasta por 30 días. Puede ser tóxico y letal en canarios. |
| ENILCONAZOL | Pericos<br>Canarios | VO | • 6 mg/kg/bid<br>• 200 mg/L de agua | Candidiasis oral. |
| FLUCONAZOL | Psitácidos | VO | • 5-10 mg/kg/día/ 6 semanas<br>• 2 mg/kg/día<br>• 100 mg/20 ml/día | Es una alternativa en el tratamiento de aspergilosis, el cual puede combinarse con anfotericina B y prolongarse hasta por 6 semanas. |

(*continúa*)

**Cuadro 16.6 Principales antimicóticos utilizados en avicultura** (*continuación*)

| Fármaco | Especies | Vía | Dosis | Observaciones |
|---|---|---|---|---|
| FLUOCITOCINA | Psitácidos | VO | • 100-250 mg/ kg/bid<br>• 100-250 mg/ 450 g | Útil en el tratamiento de candidiasis y aspergilosis respiratorias. Monitorea la hematología durante el tratamiento debido a la toxicidad de la médula. |
| | Rapaces | | • 40 mg/kg/tid-qid<br>• 18-30 mg/qid | |
| GRISEOFULVINA | La mayoría | VO (agua) | • 200 mg/kg<br>• 2.5 g/769 ml | |
| ITRACONAZOL | Palomas, loros, raptores, psitácidos | VO | • 6 mg/kg/bid<br>• 5-10 mg/kg/día | Aspergilosis y candidiasis sistémica. |
| KETOCONAZOL | Psitácidos | VO | • 25 mg/kg/bid<br>• 5-10 mg/kg/bid/ 14 días (candidiasis) | Para tratamiento contra candidiasis refractaria severa, aspergilosis y para prevenir el crecimiento de levaduras secundarias. Aplique al alimento preferido. |
| | La mayoría | | • 20-50 mg/kg/bid<br>• 30 mg/kg/bid<br>• 200 mg/L/7-14 días<br>• 10-20 mg/kg/ 7-14 días | Para el tratamiento de infecciones locales disolver 50 mg de ketoconazol en 0.2 ml de HCl 1 N y adicionar 0.8 ml de agua para posteriormente adicionar al alimento. |
| NISTATINA | La mayoría | VO | • 1 ml/300 gr/bid-tid/ 7-14 días.<br>• 1 ml de una suspensión con 100 000 U/ml por cada 300 g de peso corporal/ bid-tid/ 7-14 días. | No se absorbe vía gastrointestinal. Para el tratamiento de candidiasis debida al uso de antibióticos. |
| | Pollos y pavos | VO | 50-400 gr/ton/ 7-10 días | Para el tratamiento de micosis de buche, diarrea micótica, candidiasis de orofaringe. |
| | Para aves enjauladas | VO | 300 000 UI/kg/ 7-10 días | |
| VIOLETA DE GENCIANA | Psitácidos | VO | 0.5-1.0 gm/kg de alimento/7-45 días | Para tratamiento contra *Candida* sp y sirve para inhibir su crecimiento excesivo en el alimento. |

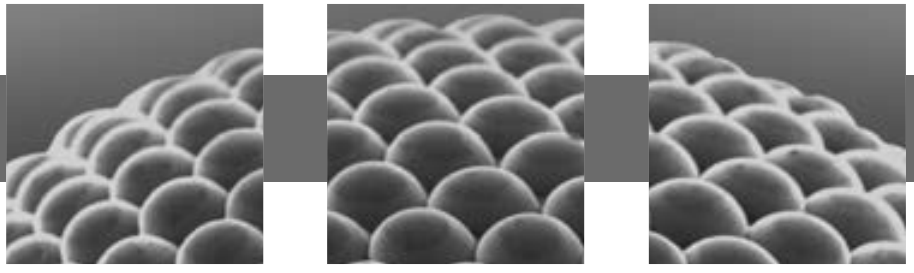
### *Solución de sulfato de cobre*

Use esta solución como tratamiento para micosis en el buche y después enjuagar con solución de sal Epsom.

Disolver 550 g de sulfato de cobre y 12 tazas de vinagre por cada 10 litros de agua para lograr una solución suficientemente saturada. Deposite esta solución en una proporción de siete litros por cada 1 000 litros de agua de bebida como solución final.

Un método alternativo para preparar la solución es disolver 500 g de sulfato de cobre y de 150 a 200 ml de vinagre en 1 000 litros de agua de bebida.

Capítulo 17



# Farmacovigilancia en la avicultura

Farmacovigilancia (FV) es un término más o menos nuevo en veterinaria; posee una connotación diferente a la que se da al concepto en medicina humana. En avicultura se considera que engloba todo lo relacionado con los efectos farmacológicos —incluido su impacto en productividad— y los aparentes (o no tanto) efectos adversos que ocurren luego de la administración de un medicamento, aunque también, de manera directa, se involucra todo lo que sucede antes de la administración de éste (p. ej., cadena fría, producción, esterilidad de los productos, calidad de principios activos, pertinencia de vehículos, formas de elaboración, micronización, blindaje, etc.) y durante la evolución farmacológica.

En el 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) retomó varios elementos que dieron pie a esta otra definición de farmacovigilancia en avicultura: "conjunto de procedimientos y actividades destinado a la detección, evaluación, registro, difusión y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos y a la detección, evaluación, registro y difusión de reacciones medicamentosas virtuosas de los medicamentos, así como el establecimiento de la relación de causalidad (causa-efecto)".

Con la FV se recopila información de diversa naturaleza, se le analiza y se toman decisiones sobre la conveniencia de aplicar un medicamento y el impacto que éste podría causar en variables productivas como el costo/kg del producto, el rendimiento en canal, el efecto en la conversión alimenticia, etc. También tiene que ver con la presentación de reacciones adversas que, por desgracia, no siempre son aparentes y conspicuas. A menudo pueden manifestarse en una disminución en la respuesta inmune de las aves, en un descenso en el aprovechamiento de los nutrientes o bien interferir con el denominado "bienestar animal"; por ejemplo, no es poco común inyectar al pollo un preparado que resulte tan irritante que "tumbe" al ave o la deje inmóvil del dolor. Aunque no se cuantifique con claridad, el impacto causado en la producción puede ser considerable, y esto sin contar el impacto ético.

La FV se fundamenta en la cooperación entre los veterinarios y su experiencia clínica pero, sobre todo, en su agudeza clínica. La farmacovigilancia es una herramienta de la farmacoepidemiología, disciplina que combina la farmacología y la epidemiología clínicas para analizar determinantes de riesgo asociados al uso de medicamentos en parvadas y su impacto en el medio y en la salud del hombre. Ejemplos que conjugan estas disciplinas son: el retiro del cloranfenicol para uso en animales destinados al consumo humano, el retiro de los nitrofuranos, las restricciones en la prescripción de fluoroquinolonas como la espiramicina y enrofloxacina, entre otras.

A fin de conformar un lenguaje común sobre el tema que nos ocupa se definen enseguida algunos términos.

**Causa-efecto:** imputabilidad de una reacción o efecto, resultado de la evaluación del caso, relacionando la administración de un medicamento y la aparición de una reacción farmacológica de valor o adversa. Algunos sistemas de farmacovigilancia utilizan cinco categorías para definir un efecto observado: definitivo, probable, posible, condicionado e improbable.

**Eficacia:** aptitud o capacidad que se le confiere a un medicamento para producir los efectos propuestos o esperados.

**Eficiencia:** eficacia comparada entre un nuevo medicamento y el medicamento reconocido (*golden standard*).

**Efectividad:** desempeño de un medicamento de comprobada eficacia y eficiencia en parvadas. También se interpreta como el grado de mejoría logrado en la salud de la parvada con respecto a lo esperado.

**Evento adverso:** todo suceso clínico no deseado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento o poco después. No siempre ni necesariamente tiene una acción causal con el tratamiento farmacológico; por ejemplo, se puede tener una interacción indeseable (salinomicina con tiamulina) que no se manifieste en forma clínica, pero que predisponga a la parvada a un estrés que genere otro tipo de patología asociada. Entonces, deben considerarse todos los signos, síntomas o cualquier otro incidente indeseable que se estime importante de ser registrado en la historia clínica o farmacoterapéutica de la parvada.

**Falla terapéutica o falta de eficacia:** es toda aquella acción que no logra el efecto terapéutico deseado en una parvada, pese a verificarse que las dosis fueron las más adecuadas tanto en cantidad

como en días de tratamiento, que se evitaron interacciones, se administró el fármaco de manera profesional y se vigiló a detalle que fueran las aves las que recibieran éste y no los tinacos o los tanques de agua.

**Farmacoepidemiología:** disciplina que investiga los efectos de los medicamentos ya comercializados u otras prácticas médicas (como las vacunaciones) en grandes grupos de población y su repercusión en el medio, y aun en los consumidores.

**Formato oficial para la notificación de sospechas de reacciones adversas:** se llama así al instrumento empleado para recopilar datos clínicos e información relacionada con el medicamento sospechoso y la manifestación clínica considerada como reacción adversa. Estos formatos aún no se usan en veterinaria pero, sin duda, los clínicos responsables de casetas deberían llenarlos cuando perciban que la aplicación de un medicamento (o su genérico) suscitó una reacción adversa, o una falla terapéutica o falta de eficacia.

**Genérico intercambiable (GI):** es un medicamento idéntico a uno original; es decir, con el mismo ingrediente activo, la misma vía de administración, igual dosis y potencia, la misma biodisponibilidad y bioequivalencia, y los mismos requerimientos de identidad, potencia, pureza y calidad.

**Imputabilidad:** es un análisis que se realiza caso por caso para determinar la relación causa-efecto cuando se administra un medicamento y sobreviene una reacción adversa o un efecto medicamentoso virtuoso en las variables de salud o productivas. Es un análisis individual del veterinario a la gerencia técnica, que no pretende estudiar el potencial benéfico o de riesgo del medicamento en forma global; es la observación clínica que el especialista deberá estudiar tomando en cuenta riesgos epidemiológicos. En este proceso se consideran varios aspectos: la secuencia temporal entre el tratamiento farmacológico y la sospecha de reacción adversa o efecto virtuoso; el conocimiento previo sobre esta reacción adversa o efecto virtuoso, el efecto causado por la suspensión del medicamento, y la reexposición y existencia de posibles causas alternativas para explicar la reacción adversa o efecto virtuoso a éste.

**Notificación:** se elabora cuando existe sospecha de reacción adversa en un paciente que está tomando uno o más medicamentos; este documento se le hace llegar al titular de la oficina que autoriza la comercialización o a una unidad de farmacovigilancia.

**Notificación espontánea, voluntaria u obligatoria:** es el reporte que hacen o deben hacer los veterinarios al gremio o a la gerencia técnica para informar sobre las sospechas de reacción adversa o efecto virtuoso generado por algún fármaco.

**Reacción adversa a medicamentos:** se refiere a efectos producidos cuando se utilizan dosis correctas, lo que excluye sobredosis accidentales. Es toda reacción nociva no deliberada que aparece a dosis por lo normal usadas en la especie para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas. A menudo, a dicha reacción ya se le ha asignado una relación de causalidad (causa-efecto) aceptada científicamente entre el evento adverso y el fármaco de que se sospecha. Un evento adverso se diferencia de una reacción adversa en que el primero no presupone causalidad hasta demostrar que así es.

**Seguridad:** es la relación existente entre riesgo-beneficio o costo-beneficio, en función de la patología a tratar o prevenir.

A nivel corporativo y gremial se debe poner énfasis en la farmacovigilancia en la avicultura aunque, por supuesto, lo anterior puede extenderse a todo el ámbito veterinario. La FV es una actividad fundamental, tanto para la salud pública como para la salud de las aves. En este concepto pueden englobarse objetivos como la identificación, evaluación, prevención, seguimiento de la calidad, seguridad, eficacia, riesgos y beneficios del uso de fármacos y sus genéricos.

La eficiencia de una empresa avícola depende en buena medida de la aplicación de programas de FV, la que hasta la fecha sólo se lleva a cabo de manera instintiva. La dirección técnica debe mantener el equilibrio entre la relación costo-beneficio-riesgo de los medicamentos e, incluso, suspender su uso cuando sea imposible mantener dicho equilibrio. La FV debe considerarse como un arma para incorporar nuevos medicamentos o marcas a los protocolos de la empresa, así como para investigar, desarrollar y comercializar estos nuevos productos.

Entre las medidas básicas para desarrollar programas de farmacovigilancia se citan:

- Elaborar y aplicar programa de notificación obligatoria y/o espontánea de reacciones adversas y efectos benéficos.
- Difundir información general en materia de FV.
- Formar profesionales en farmacología y promover la difusión de conceptos sanitarios relacionados con FV.
- Colaborar en el desarrollo o asesoramiento de actividades relacionadas con FV y realizar estudios fármaco-epidemiológicos u otras investigaciones que se estimen oportunas, a fin de evaluar el perfil de seguridad, eficacia y eficiencia de los medicamentos que se administran a los animales, y sus implicaciones en la salud humana.
- Elaborar bases de datos que recopilen reportes de efectos adversos, nuevos efectos, beneficios, resistencias bacterianas o cualquier otro rubro vinculado con FV.
- Recibir, evaluar, codificar y cargar en la base de datos las notificaciones de sospechas de reacciones adversas o reacciones virtuosas.

Las acciones anteriores se pueden coordinar al interior de una empresa, entre empresas, entre las asociaciones de productores —regionales, nacionales e internacionales— y las compañías farmacéuticas.

Todos los puntos mencionados son estratégicos para llevar un adecuado control de FV a nivel nacional; sin embargo, debe señalarse que en avicultura se cuenta con poca información farmacocinética; tampoco existe sobre los efectos adversos o interacciones de la mayoría de los fármacos utilizados, lo que obliga a los profesionistas encargados de la FV a recopilar información e iniciar bases de datos que incluyan:

1. Identificar y cuantificar los efectos adversos no identificados antes en aves.
2. Identificar subgrupos en riesgo de presentar reacciones adversas (p. ej., relacionados con raza, especie, sexo, edad, estado fisiológico y productivo, etc.).

3. Dar seguimiento a monitoreos para evaluar el riesgo-beneficio al administrar medicamentos de alto riesgo terapéutico, y para detectar el rango de seguridad en que se encuentran los productos (huevo y carne).
4. Monitorear los efectos benéficos o adversos que pudiera causar un nuevo medicamento en aves.
5. Comparar los efectos adversos ocasionados por un mismo fármaco, ya sea en una sola especie o entre diversas especies (pollos, pavos, codornices, etc.).
6. Detectar prescripciones o administraciones inadecuadas.
7. En el caso de la avicultura es necesario realizar investigaciones farmacológicas y toxicológicas sobre algunos medicamentos que se utilizan por extrapolación de otras especies pecuarias.
8. Detectar interacciones fármaco/fármaco, lo que es de gran importancia cuando se introduce al mercado algún producto nuevo que deba coadministrarse con los ya conocidos o con el alimento, vitaminas, vacunas, aguas duras, etcétera.
9. Investigar tiempos de retiro en carne y huevo de medicamentos utilizados por extrapolación de otras especies.
10. Determinar efectos sobre la resistencia bacteriana por el uso de subdosificaciones y premezclas con antibacterianos de baja biodisponibilidad vía gastrointestinal (GI).
11. Identificar resistencias bacterianas por el uso inadecuado de antibacterianos.
12. Realizar estudios de bioequivalencias.
13. Determinar la pertinencia o no de recurrir a medicamentos de uso humano, sobre todo cuando se presentan resistencias bacterianas.

## ❒ La investigación farmacológica moderna

Un punto fundamental en la farmacología dedicada a la avicultura es la realización de estudios de farmacocinética (PK) en todo medicamento que se desee introducir a una explotación. La PK se practica a fin de:

1. Determinar el inicio del efecto después de la absorción del fármaco.
2. Medir la duración de dicho efecto.
3. Observar el destino del fármaco y/o de sus metabolitos en los diferentes órganos de las aves para estimar si llega o no al sitio problema.
4. Conocer cómo se transforma el fármaco en el organismo.
5. Identificar las vías de eliminación (renal, pulmonar, intestinal).
6. Definir las dosis e intervalos de dosificación.

Los datos antes señalados ayudan a determinar si se está dando una terapia adecuada no sólo considerando la etiología o patología, sino la vía de administración, dosis y tiempo de redosificación. Todo lo anterior constituye un gran avance en la investigación farmacológica y sobre los efectos adversos de los medicamentos ya existentes en la industria avícola.

La investigación y desarrollo de nuevos fármacos representa uno de los espacios de creación científica que más llama la atención en el mundo contemporáneo, sobre todo ante el surgimiento de nuevos procesos patológicos y las consecuencias negativas que éstos provocan. Al igual que en el resto de las ciencias, el desarrollo científico en esta esfera ha tenido un efecto importante en la cadena ciencia-tecnología-sociedad.

El descubrimiento de nuevas moléculas y el desarrollo en sus formas de administración hacen hoy en día de las ciencias químicas, farmacológicas y biomédicas, tres de las ramas en que podría sustentarse el rápido crecimiento de la avicultura. Lograr tratamientos farmacológicos más eficaces y con un menor porcentaje de efectos secundarios finalmente debe impactar en variables determinantes como inversión/kg de carne o huevo, y en aspectos menos inmediatos como el descenso en la contaminación por compuestos nitrogenados, menos peligro de resistencias cruzadas de bacterias zoonóticas, etcétera.

Nunca como en nuestros días el médico veterinario había podido disponer de herramientas terapéuticas tan potentes, eficaces, específicas y seguras; de hecho, con frecuencia los profesionales en el área avícola no se percatan del potencial terapéutico con el que se cuenta. La búsqueda de nuevos medicamentos y estructuras moleculares con fines terapéuticos se incrementó de modo significativo en los últimos años. Las enfermedades para las que no existen o son muy pocos los medicamentos efectivos, el aumento en el surgimiento de resistencia de los agentes patógenos, los avances en la tecnología a nivel molecular y ultraestructural propiciaron que se identificara un número cada vez mayor de moléculas "blanco".

Para llegar a descubrir un medicamento se han usado diferentes enfoques, que pueden agruparse en tres categorías: el de la medicina tradicional, el científico racional y el molecular.

- El enfoque de la **medicina tradicional** recopila el saber acumulado por diferentes culturas a través de los años, conocimientos que se basan en el ensayo y el error; por ejemplo, el uso de ajo como desinfectante, del orégano y sus extractos como inmunoestimulantes y de los cítricos como antimicrobianos, etcétera.
- El enfoque **científico racional** se basa en la comprensión de un proceso fisiológico importante, lo que a menudo da como resultado el desarrollo de un agente o acción terapéutica. Por ejemplo: disminuir la disponibilidad de agua para propiciar dosis-bolo, restringir el alimento en aves propensas a síndrome ascítico, administrar preparados polivitamínicos para mejorar la calidad del huevo, administrar medicamentos cuando se anticipa una inmunodepresión posvacunal, o usar de manera experimental β-agonistas en dosis bajas, crónicas, para disminuir el síndrome ascítico, entre otros.
- El enfoque **molecular** tiene como fundamento la comprensión de los sitios blancos, o de los procesos fisiológicos a nivel estructural y molecular para desarrollar un nuevo agente. Con la evolución en las técnicas de biología molecular y los análisis genómicos, la mayoría de los descubrimientos de fármacos están ahora basándose en un enfoque molecular, mismo que puede subdividirse en tres categorías:

- Diseño computacional de medicamentos, basado en modificaciones de diversas estructuras químicas y sus interacciones con los sitios diana.
- Diseño genético; se basa en la manipulación de la estructura genética para modificar patrones de desarrollo de sitios diana.
- Enfoque pragmático donde se integran una serie de conocimientos fisiológicos, químicos, anatómicos y estructurales para el diseño de un nuevo fármaco; p. ej., el sueño de la industria farmacéutica: un estimulante potente e inespecífico de las defensinas de las mucosas orales y respiratorias, las proteínas imnunomoduladoras como el factor estimulante de colonias de granulocitos, interferones, interleucinas, etcétera.

Para algunos investigadores, el estudio de fármacos a nivel molecular puede resultar reduccionista, puesto que pierde su integración con los conocimientos clínicos y biológicos, lo que es clave en muchos procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

Para asegurar el éxito en la búsqueda de nuevos fármacos es indispensable examinar un número significativo de compuestos que posean una gran diversidad estructural, para así aumentar las posibilidades de encontrar actividad sobre los blancos moleculares definidos, para que finalmente uno entre miles presente la actividad farmacológica deseada.

Como señalan los principios de la farmacología, los productos naturales poseen una gran diversidad estructural; muchos son relativamente pequeños y tienen propiedades similares a las de los fármacos, es decir, pueden ser absorbidos y metabolizados. La mayoría de los bioactivos de origen natural pueden obtenerse como parte de una familia de moléculas relacionadas; de tal forma es posible obtener un gran número de homólogos y precisar así la información sobre estructura-actividad.

Por otra parte, los compuestos líderes conseguidos a partir de fuentes naturales pueden ser optimizados por la química tradicional o con el empleo de biotecnología. Cuando se trata de blancos moleculares para los que no hay compuestos capaces de combinarse con afinidad, la existencia de una "biblioteca" de sustancias de origen natural parece proporcionar más diversidad química que una similar proporcionada por síntesis combinatoria y, por tanto, es más promisoria. De hecho, no podemos olvidar que la diversidad de los productos naturales y su alta especificidad resultan de un complejo proceso de evolución molecular y de interacciones funcionales que se han dado en la naturaleza a lo largo de millones de años.

El surgimiento de nuevos fármacos condujo al desarrollo de técnicas especiales para el estudio de los medicamentos, tanto en el hombre como en los animales, y así determinar su eficacia y seguridad, así como las relaciones beneficio-riesgo, costo-beneficio, costo-eficacia, etc. Es cierto que cada vez se dispone de fármacos con mayor efectividad y eficacia; sin embargo, no se ha alcanzado el punto donde se eliminen los efectos adversos. En consecuencia, aún queda un largo trecho por recorrer en la investigación farmacológica, a pesar de los avances espectaculares logrados en el siglo XX.

Es indispensable considerar que el médico siempre debe tener un ojo puesto en el pasado, que no puede ni debe olvidar, y otro en el futuro, lo que al final, como ya ocurre, nos aportará grandes sorpresas terapéuticas derivadas de nuevos descubrimientos farmacológicos previsibles a corto plazo, como la exclusión competitiva, y vacunas cada vez más eficaces y de aplicación más sencilla.

Toda investigación de un fármaco nuevo se inicia con el conocimiento de la fisiología y de la fisiopatología del individuo. En ocasiones el investigador llega a encontrar una solución adecuada con un esfuerzo moderado pero, por lo general, se deben probar cientos o miles de compuestos para alcanzar ésta. Esto desencadena una serie de posibles fármacos en tubos de ensayos, a los que se les agregan de modo individual enzimas, cultivos celulares, sustancias celulares, metabolitos de degradación, marcadores y un sinnúmero de productos para determinar cuál de ellos produce el efecto deseado. Este proceso puede requerir ensayos con cientos de compuestos, ya que algunos, aunque no funcionen, podrían indicar maneras de cambiar la estructura química del compuesto para mejorar su actividad. Se puede simular un compuesto químico con una computadora y luego diseñar estructuras químicas que lo ataquen. Con una computadora, el investigador está en facultad para averiguar qué aspecto tiene el sitio receptor y cómo se puede adaptar un compuesto que impida la adhesión de enzimas en ese sitio. Pero aunque las computadoras ofrezcan pistas de los compuestos que se pueden hacer, siempre será necesario ensayar estos compuestos en seres vivos, aunque la mayoría de las veces se inicia en cultivos celulares.

Otro enfoque incluye ensayos de compuestos producidos por microorganismos, como los que condujeron al descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos. En los laboratorios se cultivan microorganismos en lo que se conoce como "caldo de fermentación", con un tipo de organismo por caldo. A veces, se deben ensayar hasta 100 000 o más caldos o medios, para demostrar si uno de ellos produce un efecto favorable.

En los ensayos con animales debe considerarse el uso de unidades de aislamiento para evitar interferencias de variables "no-controladas", pero también se recomienda repetir los ensayos en animales en su estado habitual; esto es, en granja y bajo las condiciones de manejo acostumbradas. En veterinaria es una ventaja poder utilizar a las especies "blanco" para las pruebas de eficacia, efectividad y PK. Se deben hacer pruebas de toxicidad a corto plazo y, desde luego, pruebas de impacto ambiental. En aves es muy importante determinar la genotoxicidad de la sustancia en prueba, así como su mutagenicidad, embriotoxicidad y otras que se enlistan a continuación:

## Pruebas de toxicidad

Los procedimientos experimentales para fármacos de uso continuo (más de 14 días) administrados tanto en comida como en agua de bebida, como serían los fármacos para el control de coccidias, incluyen:

### *Criterios para establecer los estudios*

Se requiere establecer un número adecuado de aves, con réplicas de cada grupo; es indispensable realizar estudios en ambos sexos, así como de cada tipo de producción: parrilleros, postura, aves pesadas, pollita de reemplazo, pollitos de incubadora, etc., o de cada especie: pavos, codornices, faisanes, etcétera.

En general, se aplican los siguientes principios para cualquier tipo de evaluación bajo condiciones similares y que garanticen la seguridad para los animales:

1. Aves sanas, de edad y peso lo más uniforme posible; se deben encontrar en condiciones ambientales lo más similar posible.
2. Es importante que no se presenten infecciones virales, por protozoarios o bacterianas durante las evaluaciones para que no enmascaren o aumenten los resultados de toxicidad obtenidos.
3. Los sitios y condiciones en los que se van a desarrollar las evaluaciones de toxicidad deben ser similares para todos los grupos; por ejemplo: tipo de piso, espacio, temperatura, luz, densidad de población, comederos, bebederos, humedad, etcétera.
4. Los fármacos deben ser evaluados para todas las especies en las que se van a aplicar (pollitos de un día, aves ligeras, aves pesadas, pavos, entre otros).
5. Para las administraciones orales es indispensable considerar el alimento o el agua en que se va a administrar el medicamento, realizar los cálculos precisos de consumo de agua y alimento, así como el balanceo adecuado de la ración para asegurar que las concentraciones del fármaco se están administrando de acuerdo con lo deseado. Es necesario conocer las concentraciones de minerales y vitaminas para descartar interacciones o intoxicaciones debidas a las dietas.
6. El número de aves por grupo o de réplicas por grupo, así como el número total de evaluaciones deben ser reproducibles y serán repetibles las veces que sea necesario para disminuir lo más posible los errores inter e intraensayo.

### *Duración de las evaluaciones y animales evaluados*

Para establecer los requerimientos de seguridad de un medicamento en animales destinados a la producción (carne y huevo) es de suma importancia conocer los tiempos de producción de cada especie evaluada y establecer los tiempos en que ya no se les debe medicar.

1. Pollos de engorda: en promedio, se consideran siete semanas iniciando al día de edad.
2. Pollitas de reemplazo: 16 semanas iniciando al día de edad.
3. Postura y criadoras: cuatro meses o al romper postura con un periodo precondicional de 28 días de duración.
4. Pavos para carne: aproximadamente 20 semanas.
5. Pavos de incubadora: en promedio cuatro meses o cuando rompan postura con un periodo preestablecido de 28 días.

En tratamientos intermitentes como lo son algunas terapias anticoccidianas, los medicamentos se administran con un propósito definido y bajo condiciones de uso en sumo estrictas, para que éstos puedan contar con márgenes de seguridad adecuados. En estos casos se requiere realizar estudios de sobredosificaciones y dosificaciones continuas para establecer los márgenes de seguridad verdaderos o más fidedignos.

En toda prueba de toxicidad deben incluirse los siguientes grupos experimentales y dosis requeridas:

– Control no medicado.
– Dosis recomendada por la empresa farmacéutica.
– Dosis intermitente más alta a la recomendada (al menos 1/4 superior a la recomendada).
– Dosis tóxicas estimadas.

**Nota:** Los niveles altos deben encontrarse cercanos a los tóxicos. Si los niveles tóxicos son 10 veces los recomendados no es necesario demostrar niveles de toxicidad.

### Signos clínicos

Deben realizarse observaciones continuas para poder caracterizar los signos de toxicidad del o los fármacos evaluados. Las observaciones deben ser específicas, dependiendo de las propiedades de cada fármaco o de la especie que se está evaluando; por ejemplo, deformidad del huevo, baja en la conversión alimenticia, tránsito GI rápido, etcétera.

### Parámetros a evaluar dependiendo de la especie evaluada

1. Relación del fármaco con la mortalidad y morbilidad.
2. Ganancia de peso y conversión alimenticia obtenida en un intervalo de 28 días más o menos.
3. Efectos sobre la cama, olor de la nave o cualquier otro efecto adverso observable.
4. Efectos hematológicos con valoraciones intermitentes. En aves de cuatro días, la valoración se obtiene por punción intracardiaca (con la sedación adecuada, es decir, que no interfiera con el estudio); la mayoría de éstas muere, lo que hace necesario tener algunas aves extra para poder continuar el estudio con el número adecuado; se recomienda entonces contar con una cantidad extra de entre el 5 y 20% de animales al inicio de la evaluación.

### Estudios macroscópicos

Se deben realizar estudios *post mortem* en todos los animales que se usaron durante las pruebas, a fin de confirmar la causa de muerte, ya sea que esté o no asociada a la evaluación de toxicidad. Los animales que sobrevivan a la evaluación deberán ser sacrificados y evaluar las lesiones que sufrieron, se hallen o no asociadas a la evaluación. Toda sospecha de daño tisular debe ser confirmada por medio de pruebas histopatológicas.

### Estudios histopatológicos

Al terminar toda evaluación toxicológica se debe mandar una muestra representativa de tejidos a exámenes histopatológicos; entre éstos, por lo común se envían: hígado, riñones, corazón, glándulas suprarrenales, timo, bolsa de Fabricio, cerebro, médula espinal, páncreas, médula ósea, hueso, tiroides, ojo, pulmón, tráquea, glándulas paratiroides, ovarios, oviductos, testículos, esófago, buche, bazo, proventrículo, intestino (delgado y grueso, incluyendo ciegos) y piel. Hay evaluaciones que

pueden descartar algunos tejidos, pero nunca hígado, riñones, corazón, bolsa de Fabricio, cerebro, bazo, timo y ovarios; los demás se revisarán si existen sospechas de toxicidad de cada fármaco evaluado. Si al iniciar los estudios histopatológicos los tejidos no presentan diferencias con los controles no medicados, no es necesario realizar las evaluaciones en todos los demás tejidos.

## Patología clínica

Es necesaria para complementar todo estudio toxicológico. Se recomiendan estudios de hematócrito, conteo de células rojas, paquete celular, hemoglobina, tiempos de coagulación y, si procede, pruebas de actividad fagocitaria, producción de inmunoglobulinas, química sanguínea, etcétera.

## Parámetros adicionales

Los huevos provenientes de animales tratados tres o más días consecutivos deben ser evaluados del primero al día 28.

Evaluación de fármacos administrados en forma intramuscular en aves y pavos de uno a tres días de edad.

En este tipo de administraciones son requeridas las pruebas de irritabilidad, incluyendo de rutina los estudios macroscópicos e histopatológicos de la zona de aplicación.

## Estudios especiales

### *Inmersión de huevo*

Se requieren evaluaciones de fertilidad, teratogenicidad y estudios de sobredosis.

### *Combinaciones de fármacos*

Además de los estudios toxicológicos pertinentes es necesario realizar evaluaciones de estabilidad química, bioquímica y propiedades farmacológicas y químicas de cada uno de los componentes de la formulación, a fin de contar con documentación suficiente para determinar la compatibilidad y justificar la combinación en la industria avícola.

La investigación de nuevos fármacos y sus evaluaciones se dividen en cuatro fases, propuestas por la *Food and Drug Administration*.

### *Se inicia la investigación del nuevo medicamento*

**Fase 1:** surge una sustancia con potencial terapéutico. Estos estudios se vigilan de manera rigurosa y pueden realizarse en animales enfermos pero, por lo general, se realizan en animales sanos. Su propósito: determinar los efectos metabólicos y farmacológicos del nuevo fármaco, así como los

efectos colaterales relacionados con dosis más altas y, de ser posible, obtener las primeras pruebas de eficacia. Durante la fase 1 se debe conseguir suficiente información sobre farmacocinética, farmacodinamia y toxicología, para planear estudios bien controlados y científicamente válidos de la fase 2. En los estudios de la fase 1 se evalúan también el metabolismo del fármaco, las relaciones de estructura-actividad y el mecanismo de acción en las especies blanco (p. ej., pollos, pavos, avestruces, etc.). Se determinan, además, los fármacos que se emplearán como medios de investigación para explorar fenómenos biológicos o procesos patológicos. El número total de animales que se utilizan en dichos estudios depende del fármaco. Una gran cantidad de fármacos se queda a este nivel y nunca llega a comercializarse.

### *Estudios clínicos de la fase 2*

La **fase 2** incluye los primeros estudios clínicos controlados que intentan conseguir datos preliminares sobre la eficacia del fármaco en indicaciones específicas en aves enfermas o en mal estado de salud. Ayuda también a determinar los efectos colaterales a corto plazo y los riesgos comunes del fármaco. Los estudios de la fase 2 siempre están controlados (inducidos bajo estándares específicos como número de bacterias, tipo nutricional, etc.) y, de preferencia, deben realizarse en unidades de aislamiento, con un número relativamente pequeño de aves, por lo general de varios cientos.

### *Estudios clínicos de la fase 3*

La **fase 3** comprende estudios más extensos, controlados (inducidos) y no controlados (brotes de campo), que se realizan después de que los preliminares de la fase 2 indicaron la eficacia del fármaco, y están concebidos para adquirir información adicional sobre la eficacia y seguridad que se necesitan para poder evaluar la relación beneficio-riesgo de éste. Esta fase de estudios también proporciona una base adecuada para extrapolar los resultados a la población general y transmitir información especializada a los médicos veterinarios. Es usual que los estudios de la fase 3 incluyan desde varios cientos hasta miles de aves.

### *Farmacovigilancia. Fase 4*

En la **fase 4** el nuevo fármaco, ya aprobado por las autoridades regulatorias sanitarias, está en condiciones de comercializarse. Después de años pueden descubrirse nuevos efectos terapéuticos o, como es más común, irse identificando diversos efectos adversos o interacciones deseables o indeseables en varias poblaciones blanco. Es en esta etapa donde la farmacovigilancia juega un papel preponderante al instituir un método para la observación, seguimiento y registros de un medicamento en proceso de comercialización, para detectar reacciones adversas y/o efectos farmacoterapéuticos benéficos no previstos en las etapas previas.

## ❑ Perspectivas de la farmacovigilancia

Después de que se libera o comercializa un medicamento con un principio activo novedoso, se han propuesto, como forma de farmacovigilancia, los siguientes tiempos de evaluación y reportes de efectos adversos:

- Reportes inmediatos de seguridad y eficacia antes de un mes de que el producto haya salido al mercado o de que se haya introducido a un corporativo.
- Reportes cada seis meses durante los dos primeros años.
- Anualmente por los subsecuentes dos años.
- Al tiempo de renovarse la patente.
- Cada cinco años.

Durante las últimas décadas la medicina veterinaria, en particular la avicultura, ha incorporado a su arsenal terapéutico un cierto número de medicamentos para mejorar la calidad de vida de los animales y su eficiencia productiva. El veterinario debe estar alerta para proporcionar bienestar a los animales, aun por encima de su interés por mejorar las variables productivas.

Además, debe contemplar si se está afectando o no el entorno ecológico y la salud pública. El conocimiento incompleto sobre la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los medicamentos es una de las mayores debilidades de la terapéutica moderna, no sólo en nuestro país sino a nivel internacional.

El uso de fármacos para el tratamiento de enfermedades permite al médico veterinario influir de modo favorable sobre el pronóstico de las mismas pero, de manera simultánea, propicia la aparición de numerosos y variados efectos no deseados y de consecuencias nocivas para la salud de las aves, y a veces incluso del ser humano. Así ocurre, por ejemplo, a través de residuos de fármacos y procesos de resistencia de patógenos clave compartidos, como *Campylobacter* sp, *Salmonella* sp y *E. coli*.

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las diversas enfermedades de las aves. Sin embargo, pese a las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo no percibida. El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios que garanticen su eficacia y seguridad; esto es, considerando la relación riesgo-beneficio. Por lo general, un medicamento es seguro cuando los riesgos que representa su uso son aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta; es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.

La farmacovigilancia debe recoger, vigilar, investigar y ponderar la información sobre los efectos causados por los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, a fin de recabar información sobre nuevas reacciones adversas o nuevos efectos terapéuticos de los fármacos que se incorporan a la medicina veterinaria o a una empresa.

## ❑ Seguimiento en farmacovigilancia

Para que el veterinario logre objetividad en su apreciación sobre las reacciones adversas de los fármacos es importante que clasifique en su reporte los siguientes grados:

**Grado 0:** cuando sólo se refiere la reacción adversa pero se desconoce la fecha en que ésta se presentó y no se puede establecer la relación causa-efecto con la fecha del tratamiento.

**Grado 1:** cuando se especifican en forma clara las fechas de inicio de la reacción adversa y coincide con la del tratamiento.

**Grado 2:** cuando, además de los datos del grado 1, se reportan las características peculiares o únicas del medicamento involucrado, detallando su indicación, posología y el tiempo que transcurre entre la dosificación y la presentación de la reacción adversa.

**Grado 3:** cuando, además de los datos anteriores, se repite la reacción adversa en condiciones muy similares, ya sea en la misma parvada o en otra (readministración positiva).

Las reacciones adversas también pueden clasificarse de acuerdo con la valoración causa-efecto, bajo las siguientes características probabilísticas:

**Cierta:** consiste en un evento (una manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o la administración de otros fármacos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

**Probable:** consiste en un evento (una manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, y que es difícil atribuir a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros fármacos. Al suspenderse la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínicamente razonable. No es necesario readministrarlo(s).

**Posible:** consiste en un evento (una manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, y el que también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros fármacos. No se dispone de información relacionada con la suspensión del medicamento sospechoso; la poca que existe no es clara.

**Dudosa:** consiste en un evento (una manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría entenderse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del medicamento, por la presencia de patologías concomitantes o la administración de otros fármacos.

**Condicional/inclasificable:** consiste en un evento (una manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado en forma adecuada, porque se requieren más datos o porque los datos adicionales aún se están analizando.

**No evaluable/inclasificable:** consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa, que no puede ser evaluado ya que la información recabada es insuficiente o contradictoria; el reporte no puede completarse o verificarse.

Además, las sospechas de reacciones adversas y las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican, de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad), en:

1. **Leves:** se presentan con signos y síntomas fáciles de tolerar, no necesitan tratamiento y pueden o no requerir la suspensión del que está ocasionando la reacción adversa.
2. **Moderadas:** interfieren con las constantes productivas de los animales, sin amenazar en forma directa su vida. Necesitan tratamiento farmacológico y pueden o no requerir la suspensión del tratamiento causante de la reacción adversa.
3. **Graves (serias):** se considera así a toda aquella manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento y que:

   a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del animal.
   b) Hace necesaria la aplicación de terapias alternativas o complementarias.
   c) Es causa de incapacidad productiva.
   d) Puede provocar decomiso de canales.

4. **Letales:** contribuyen directa o indirectamente a la muerte de los animales.

## ❑ Buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica

El funcionario de gobierno que concede una autorización para comercializar un medicamento debe velar, también, porque exista un sistema apropiado de farmacovigilancia que le permita asumir sus responsabilidades con relación a las especialidades farmacéuticas que comercializa, además de asegurar la adopción de medidas oportunas cuando sea necesario. Estas obligaciones y responsabilidades están establecidas en diversos documentos legales, tanto en el ámbito nacional como internacional.

A fin de facilitar el cumplimiento de estas obligaciones se establecen las buenas prácticas de farmacovigilancia para la industria farmacéutica y que no son sino un conjunto de estándares de calidad referentes a la organización y funcionamiento de aquellas personas responsables de autorizar la comercialización de medicamentos. La aplicación de estos principios por parte de quienes se encargan de autorizar la comercialización debe garantizar la autenticidad y calidad de los datos de seguridad para la evaluación continua de los riesgos asociados con los fármacos que se ponen en el mercado.

La responsabilidad legal derivada del cumplimiento de las obligaciones de FV recae siempre en el gobierno a nivel nacional, o en un veterinario especialista cuando se trata de un corporativo. Ambas instancias deben tener un sistema adecuado de farmacovigilancia que les permita asumir sus responsabilidades con respecto a las especialidades farmacéuticas que tiene autorizadas, y adoptar las medidas pertinentes cuando sea necesario. Por tanto:

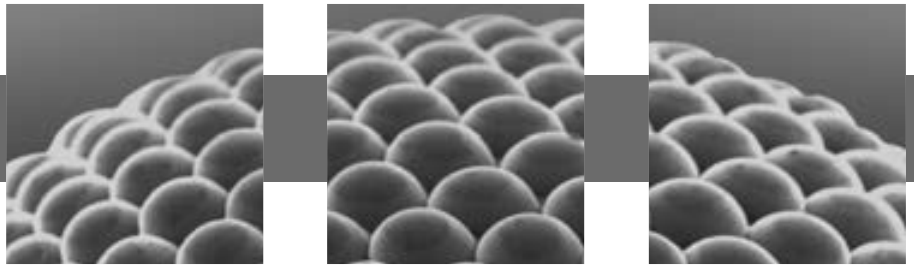
– Se debe contar con personal calificado y responsable en las tareas de farmacovigilancia, de tal modo que se lleve a cabo una evaluación permanente y se dé continuidad a los seguimientos.

- Debe garantizarse que el personal dedicado a FV tenga una formación adecuada en la materia.
- A menudo se pueden establecer acuerdos conjuntos de comercialización y FV entre la compañía comercializadora y la usuaria.

A nivel empresarial-corporativo o a nivel de gobierno, en coordinación con la industria farmacéutica, los responsables de FV deben:

- Notificar sospechas de reacciones adversas.
- Elaborar y/o revisar informes periódicos sobre seguridad de fármacos.
- Responder rápida y de manera completa cualquier solicitud de información por parte de las autoridades competentes en materia de seguridad de medicamentos.
- Evaluar en forma continua la relación riesgo-beneficio durante el periodo de posautorización, y comunicar de inmediato a las autoridades competentes sobre cualquier dato que pudiera suponer un cambio en dicha relación.
- Establecer criterios para identificar y valorar la gravedad de las señales de alerta.
- Supervisar los estudios de seguridad después de la autorización.
- Revisar la literatura científica sobre seguridad y toxicología de los principios activos.

Capítulo 18



# Fundamentos de la inmunización en pollo y gallina

## Introducción

La vacunación es una de las prácticas más eficaces para prevenir una buena cantidad de enfermedades infectocontagiosas. El desarrollo de nuevas y más potentes variantes antigénicas han generado una industria avícola sana y productiva. No obstante, las respuestas del sistema inmunológico a los virus son mucho más fuertes y permanentes que las respuestas a bacterias y aún existe mucho trabajo por delante.

En buena medida la respuesta inmune a las vacunaciones y con ello la protección de la parvada depende de la "calidad" del antígeno o "antígenos". La búsqueda de determinantes antigénicos generadores de respuestas inmunes ideales es en la actualidad una de las principales líneas de investigación de las compañías farmacéuticas y los principales instrumentos son la biotecnología y el diseño farmacéutico. De manera general es posible decir que muchas de las vacunas virales son agentes

infecciosos atenuados que son virtualmente incapaces de inducir la enfermedad como tal, pero sí generan la respuesta inmune correspondiente.

Aun las formas "muertas" de los virus (virus inactivado) son capaces de inducir una respuesta de las defensas del organismo, aunque en ocasiones considerablemente inferior a cuando se usa un virus "modificado". La inmunidad pasiva es poco o nada utilizada en avicultura; no obstante, algunas compañías están optimizando el uso de inmunoglobulinas para detener brotes de enfermedades virales. A pesar de la vacunación contra un agente específico suelen ocurrir brotes y esto puede ser debido a que existen numerosas cepas variantes de un mismo antígeno, la diferencia en calidad de las vacunas, el entorno ecológico e incluso la resistencia o susceptibilidad propia de las aves por su estirpe, edad o fin zootécnico. Más adelante se presentan algunas consideraciones de por qué fallan las vacunas. En particular, la inmunidad pasiva puede ser muy importante en la enfermedad de Gumboro, en este caso en específico puede ser útil hiperinmunizar a las madres para lograr un control adecuado de la enfermedad en el pollito. Sin embargo, la hiperinmunización de aves progenitoras es discutible dado que los anticuerpos maternos pueden, por un lado proteger al pollito, pero por el otro interfieren con la respuesta inmune vacunal.

Es importante señalar que aunque se logra un aumento de la inmunidad contra algunas enfermedades al vacunar, esta protección debe ir acompañada siempre de un seguimiento adecuado con las medidas de bioseguridad procedentes. Aunado a esto, las respuestas vacunales pueden disminuir la capacidad de defensas de la parvada a otras enfermedades y generar brotes colaterales. Si se identifican estas asociaciones, el veterinario debe utilizar todos los recursos necesarios para mitigar la respuesta indeseable (*v.gr.*, uso de antibióticos, inmunoestimulantes, desinfectantes-bioseguridad) o buscar nuevas vacunas con menos efectos colaterales.

## ❑ Planeación del programa de vacunación

En aves existen diversas formas de aplicación de vacunas. En el **cuadro 18.1** están resumidas las características de las diversas vías de administración. Además de un procedimiento cuidadoso, para lograr un programa de vacunación exitoso es recomendable considerar los siguientes puntos:

1. Vacunar parvadas sanas.
2. Realizar la vacunación con las medidas de higiene más estrictas posibles, uso de reconstituyentes de calidad farmacéutica, desinfección de agujas y el equipo de vacunación en general.
3. No vacunar animales enfermos o debilitados por el viaje a la granja o por alguna otra razón.
4. Las vacunas deben estar almacenadas siempre a temperaturas de +2 a +8°C (temperatura de refrigeración). No congelar, excepto las vacunas que así lo indiquen, *v.gr.*, las vacunas de Marek (−196°C) algunas vacunas contra laringotraqueítis y encefalomielitis aviar. Los refrigeradores con exhibidores de cristal deben ser bloqueados con algún material como papel para evitar que la luz externa pase a través del cristal.

5. Evitar la exposición de las vacunas a la luz solar.
6. Los sobrantes deben ser desechados preferentemente incinerados bajo normas estrictas de seguridad.
7. Usar equipo de seguridad completo, con protección de aerosoles en ojos y vías respiratorias. Evitar contacto de las vacunas con mucosas o heridas de continuidad.
8. Antes de usar las vacunas emulsionadas es necesario que estén a temperatura ambiente. Este proceso se conoce como atemperar.
9. Para evitar reducir la eficacia de las vacunas es indispensable utilizar de inmediato los preparados reconstituidos o al llegar a la temperatura indicada.
10. Homogeneizar los preparados vacunales antes de usarlos y antes de cada aplicación durante todo el tiempo que dure la vacunación. En particular Marek, laringotraqueítis y vacunas inactivadas.
11. Utilizar siempre equipo estéril.
12. Cuando la vacuna es dosificada en el agua de bebida es imprescindible asegurarse que el agua esté limpia, libre de cloro o cualquier otro desinfectante, ya que las vacunas de virus activo modificado (virus vivo) se pueden inactivar con facilidad. Es recomendable la utilización de productos que eliminen el cloro del agua y colorantes que permitan detectar si el ave consumió la vacuna.
13. Cada vacuna tiene una vía de administración específica y siempre debe utilizarse la recomendada por el fabricante.

**Cuadro 18.1 Diversas vías de administración de vacunas en aves**

| Vía de administración | Características de administración | Vacunas administradas |
|---|---|---|
| *In ovo* | Se administra en embriones de aproximadamente 18 días, requiere de personal experto y de una alta seguridad en medidas higiénicas, para asegurar la viabilidad y salud de los pollitos. | Vacuna de Marek. |
| Gota ocular o nasal | Principalmente vacunas vivas, este tipo de administración implica un manejo individual, el estrés generado es relativo. | Inicio de programas vacunales, Newcastle, bronquitis infecciosa, Gumboro, micoplasma, coccidiosis, etc. |
| Intraalar | Punción de la membrana de ala, se requiere una evaluación de la reacción posvacunal (pápula a los 4-5 días). | Vía de elección para viruela aviar o viruela + encefalitis y viruela, anemia infecciosa |
| Inyección (intramuscular o subcutánea) | Se puede aplicar en incubadora en pollito de <1 día o en campo. Se puede administrar mediante jeringa, aunque la gran mayoría de incubadoras cuentan con máquinas neumáticas. Para una adecuada administración es necesario considerar la forma de tomar el ave, velocidad de trabajo, no más de 3 mil aves/hora, tamaño de la jeringa, el que la máquina simule adecuadamente la forma de la cabeza del ave, etc. A nivel campo, la aplicación de biológicos mediante inyección, tanto por vía subcutánea como intramuscular, es de uso común en ponedoras y reproductoras, e incluso en pollo de engorda. | En incubadora Marek, Marek + Gumboro, Marek + viruela. En campo: *Pasteurella* sp, Coriza, Micoplasma, NC, BI, Gumboro, reovirus, EDS, etc. Se pueden aplicar vacunas emulsionadas en pollitos de 1 día de edad concentradas a un volumen no mayor de 0.25 ml/ave. |

*(continúa)*

| Vía de administración | Características de administración | Vacunas administradas |
|---|---|---|
| Percutánea (transcutánea) | Debido a que no se utiliza aguja se evita la transmisión horizontal de enfermedades infecciosas. En estos sistemas el tamaño de la partícula es crítica, existiendo comercialmente: aspersión gruesa (>100 micras), aspersión fina (50-100 micras) o aerosol (<50 micras). **a) Gabinete de aspersión:** consta de una cabina de aspersión, con una jeringa dosificadora desechable que reduce la posibilidad de contaminación. Se introducen una a una, las cajas con pollitos, de tal manera que, al llegar al fondo, se activa un sensor, que descarga 3.5-10 ml dependiendo del fabricante del equipo por caja. Se facilita la vacunación hasta de 40 000 a 60 000 aves por hora. Es importante preparar únicamente la vacuna que se va a utilizar, así como dar un lapso de 10 minutos mínimo entre la vacunación y el transporte a granjas. Se puede verificar la vacunación mediante la adición de un colorante y observar la coloración presente en las aves y superficies de la caja. **b) Aspersión mediante aparato portátil:** Por medio de un disco atomizador giratorio se controla el tamaño de la partícula de aspersión, las gotas de aspersión son dispersadas en una corriente de aire con un avance promedio de tres metros para asegurar la distribución a todas las aves bajo el área de influencia; también se puede realizar con un equipo portátil que se lleva a la espalda y una sola persona puede recorre la nave y vacunar todo el lote de aves en corto tiempo, con una excelente cobertura vacunal. Para gallina ligera se utilizan carritos con un depósito de hasta 50 litros, sistema eléctrico, cuenta con un brazo (carritos con 2 brazos) y hasta 8 espreas para 8 niveles de altura. | Newcastle, bronquitis, Gumboro. En una máquina con un diseño especial se aplica la vacuna de *Coccidia*. |
| Agua de bebida | La dosificación debe tratar de simular una "dosis bolo" (toda la dosis en una sola toma), lo cual exige tener en cuenta: a) Tiempo de restricción, el cual depende de un sinnúmero de factores, como clima, edad, ingesta diaria de agua, peso de las aves, etc. b) Cálculo de consumo de agua por las aves para la dilución de la vacuna, se asume que del total de agua consumida en un día se aplicará la vacuna en el 40%: Por fórmula se calculan 5.25 mililitros veces su edad en días (ver capítulo de agua). c) Calidad del agua: aguas duras no son las mejores para el procedimiento; aguas con desinfectantes que se pusieran en contacto con el virus vacunal, lo inactivarían d) En muchas ocasiones es necesario el uso de estabilizadores para evitar la inactivación de la vacuna al diluirse en el agua de bebida. Es práctica común el adicionar leche descremada al agua como neutralizadora de ciertas impurezas, se menciona que actúa como protector de la partícula vacunal, se adiciona a 100 gramos/ 4 litros o una mezcla de 1 kilo por 400 litros, al menos 20 minutos antes de adicionar la vacuna. **Bolsa de suministro de vacuna conectada directamente a la línea de bebedores de niple.** Se utiliza un diluyente estéril para colocar la vacuna. La bolsa se coloca a 1.70 metros con respecto al piso, con el fin de producir una adecuada ruta de flujo hacia la línea. Se hace correr la solución vacunal durante cinco minutos antes de abrir el suministro normal de agua. Es conveniente que esta solución lleve estabilizadores de la vacuna. Una vez que se haya verificado que la totalidad de la línea está con la solución vacunal, se baja a la altura adecuada, de acuerdo con el tamaño de las aves. Se recomienda utilizar un colorante para verificar fugas y porcentajes de vacunación, así como inactivadores de cloro en agua. | |

## ❑ Vacunas disponibles

Las vacunas vivas contienen virus o bacterias activas, modificadas o patógenas que deben infectar al ave (parvada), multiplicarse dentro de ella para generar una respuesta inmune, obviamente generando el mínimo daño posible al ave. En el caso de virus, éstos deben multiplicarse en las células ya que sólo se les aplica una pequeña cantidad durante la vacunación. De esta manera, el sistema inmunológico del ave los reconoce y genera una gran respuesta inmune en la mayoría de los casos.

Las ventajas de este tipo de vacunas es que su administración es fácil, son de costo más accesible, la inmunidad que generan es rápida y la respuesta inmune es de rango más amplio ya que se enfrenta al ave con una "infección" moderada, pero con todas las fases virales. Las desventajas incluyen que no siempre es homogénea la dosis que es aplicada, es posible una reacción infectante exagerada, existe la posibilidad de diseminar el virus a otras casetas y otras granjas en el área y debe tenerse mucho cuidado en el manejo de la vacuna para mantener la viabilidad de los agentes inmunizantes.

Una vacuna de microorganismos "muertos" está compuesta por bacterias o virus que han sido inactivados y procesados y por ello generarán una infección moderada y no pasarán de un ave a la otra. Por ello requieren de aplicación individual, *v.gr.*, inyección. Con frecuencia es combinada con un coadyuvante como el hidróxido de aluminio o un aceite para mejorar la respuesta inmune en virtud de aumentar la estabilidad de la vacuna y su liberación de manera más sostenida. Esto a su vez estimula al sistema inmunológico por más tiempo. Las ventajas de las vacuna "muertas" es que se aplica una dosis muy uniforme a las aves, son seguras porque están inactivadas, la respuesta inmune es muy uniforme en la parvada y no hay posibilidad de la diseminación de las bacterias o virus a otras casetas o granjas. Existe una importante variedad de cepas y serotipos, todos seguros. Las desventajas de este tipo de vacunas incluyen:

- Largas jornadas para la aplicación individual de las vacunas.
- La inmunidad se da de manera más lenta.
- La protección es restringida, abarcando a menos variedades, cepas o serotipos del patógeno.
- En ocasiones generan daños en los sitios de inyección por las características de los adyuvantes que llegan a incluir.
- Algunas veces estos efectos pueden reducirse atemperando el producto previo a su aplicación, y cambiando las agujas de aplicación con regularidad, por lo general cada 1 000 individuos.
- Generalmente no existe inmunidad en mucosas.
- No evitan la infección.

Las vacunas más modernas son recombinantes moleculares generados a partir de genes (proteínas inmunogénicas) de los agentes infecciosos e insertados en vectores virales vivos. Existen además esfuerzos por mejorar la respuesta inmune mediante adyuvantes, en particular las citocinas.

En la actualidad las vacunas se están diseñando para aplicación *in ovo* (en especial la vacuna contra Marek) o como aerosoles, en el agua de bebida o por gota en el ojo, a lo cual las aves desarrollan respuestas humorales y celulares. La bolsa de Fabricio, la glándula de Harder y el timo son los

órganos linfoides primarios en dar la respuesta. Para valorar si la respuesta inmune es la correcta se recurre a la evaluación de la elevación de anticuerpos a unos días de la vacunación.

Los linfocitos B utilizan inmunoglobulinas de superficie como receptoras de antígenos y se diferencian en células plasmáticas para producir anticuerpos. La producción son tres clases de anticuerpos: IgM, IgG (también llamadas IgY) y los IgA. Las células T son el principal sistema celular efector como respuesta a una vacunación. Las células T se diferencian en $\alpha$, $\beta$ y $\gamma$. En aves adultas las células $\gamma$ constituyen cerca del 50% de las células T circulantes. Las células CD4+ sirven de células "helper" y las CD8+ como células citotóxicas/supresoras.

Como se mencionó, las vacunas con virus activo modificado (virus vivo) pueden producir una gran variedad de efectos adversos; la incidencia y gravedad de éstos depende del grado de atenuación del virus vacunal. Los efectos adversos pueden ser severos en animales a los que se les vacuna a edad temprana y no cuentan con una buena inmunidad pasiva adquirida a través de anticuerpos maternos o en animales que ya han sido infectados en el órgano blanco por otro patógeno complicante.

Uno de los métodos más empleados es la atenuación de las vacunas virales para que provoquen lesiones patológicas mínimas en el vacunado. Desafortunadamente, en la medida en la que las vacunas se han ido atenuando por seguridad de los animales, se pierde en proporción su habilidad para inducir una respuesta inmune adecuada. Por ejemplo, puede presentarse un brote en animales jóvenes cuando aún está presente la inmunidad materna, ya que interfiere con la replicación de los virus más atenuados. Debe recordarse que las vacunas con virus muy atenuados no estimulan en general la inmunidad en individuos con inmunidad materna.

En la industria avícola es común que las parvadas tengan un elevado nivel de anticuerpos maternos, lo que provoca un alto porcentaje de interferencia de la inmunidad vacunal, con la consideración que durante las primeras semanas de vida son administradas muchas vacunas contra diversas enfermedades.

Por lo general, las vacunas con virus vivo altamente atenuado son usadas en incubadora y los que tienen un nivel moderado de atenuación viral (vacunas intermedias o intermedias-plus) en la segunda a tercera semana de vida. De esta manera se espera que al menos una de las vacunaciones sea efectiva antes de la exposición a los agentes patógenos o a la vacunación individual. Esta teoría ha servido a la industria avícola durante muchos años, pero en general es aceptado que un gran porcentaje de los individuos de la parvada no van a quedar inmunizados en su totalidad. Dicho porcentaje incrementa si la vacunación secundaria no es aplicada en el tiempo correcto, de manera no uniforme o correcta. Una vacunación correcta en tiempo se vuelve crítica, y a veces las prácticas de inmunización son incompletas o aplicadas a destiempo, generado esto por la urgencia de proteger contra virus de campo más virulentos. El reto es usar vacunas virales vivas que puedan aplicarse en forma segura durante la incubación y que provean una inmunidad protectora uniforme a pesar de los niveles de anticuerpos maternos.

Han sido desarrolladas vacunas de virus vivo con tecnología llamada "Factor de Neutralización Viral" lo que consiste en vacuna más anticuerpos (inmunoglobulina) específico para el virus utilizado. Este anticuerpo se mezcla en una proporción tal con la vacuna que forma un complejo

virus-anticuerpo (complejo inmune). La cantidad de anticuerpos en el complejo vacunal es tan pequeña que no proporciona inmunidad pasiva, ni neutraliza los virus vacunales. Pero la cantidad de anticuerpos adicionados retarda por algunos días el curso normal de la replicación de los virus vacunales. Este retraso permite la administración segura *in ovo* de vacunas con baja atenuación. Las vacunas virales con moderación atenuadas son mejores al superar la inmunidad materna y logran estimular una respuesta inmune protectora fuerte en comparación a las vacunas virales altamente atenuadas. La vacunación durante la incubación se controla mejor y es más uniforme que la que se lleva a cabo en campo.

Está demostrado que la adición de anticuerpos a las vacunas virales para formar el complejo virus-anticuerpo con virus moderadamente atenuados de la infección de la bolsa de Fabricio (IBF) y moderadamente atenuados de la enfermedad de Newcastle (ND) puede usarse de manera segura *in ovo* aun sin que cuenten con inmunidad materna. El IBD utilizado sin anticuerpos provoca el 15% de la mortalidad posterior a la incubación. Sin embargo, cuando estas mismas vacunas virales moderadamente atenuadas se combinan con anticuerpos específicos para formar complejos virus-anticuerpo pueden considerarse como seguras cuando son administradas *in ovo* aun sin inmunidad materna. El complejo vacunal virus-anticuerpo ha demostrado la seguridad y eficacia de vacunas *in ovo* contra la bronquitis infecciosa y el reovirus aviar.

Dado que la inmunidad materna adquirida puede interferir con la estimulación vacunal, han sido desarrolladas fórmulas y programas que predicen cuándo ha disminuido la inmunidad materna y es el mejor momento para vacunar. A continuación se presenta una breve descripción de las enfermedades y vacunaciones que se practican.

## ❒ Enfermedad de Marek

Es considerada una de las enfermedades linfoproliferativas más comunes en la industria avícola. Es una enfermedad neoplásica y de tropismo neurológico, inducida por un herpes virus, característica de pollo joven aunque también puede llegar a infectar aves adultas, y es importante por la inmunodepresión que genera y se manifiesta de manera importante en aves adultas.

El virus se concentra en los folículos de las plumas y puede sobrevivir por muchos meses en la descamación de piel y plumas. Así una caseta abandonada por muchos meses no es garantía de inocuidad al respecto. Tiene un periodo de incubación muy corto y las aves introducidas a una caseta contaminada se infectan en pocos días por aerosoles y restos de piel. Causa una infiltración mononuclear en más de uno de los siguientes tejidos: nervios periféricos, iris, músculo, vísceras y piel. Existen tres serotipos con antígenos comunes, los cuales se distinguen con métodos serológicos (ver **cuadro 18.2**), y la virulencia y oncogenicidad están asociadas al serotipo 1. Su característica es engrosamiento e inflamación de nervios (sobre todo a nivel de plexos) con tumoraciones viscerales, cutáneas y musculares. Se pueden ver engrosamientos en gónadas, hígado, bazo y ocasionalmente en corazón, pulmones y músculos.

**Cuadro 18.2 Serotipos de virus de la enfermedad de Marek**

| Serotipo 1 | Serotipo 2 | Serotipo 3 (HVT) |
|---|---|---|
| Virus de crecimiento bueno en fibroblasto de embrión de pato | Virus de crecimiento bueno en fibroblasto de embrión de pollo | Virus de células de riñón de pollos. Crecimiento bueno en fibroblasto de embrión de pollo |
| Virus de crecimiento lento | Virus de crecimiento lento | Virus de crecimiento rápido |
| Producción de pequeñas placas | Producción media de placas | Producción de grandes placas dependiendo del pasaje de virus |

La mortalidad es elevada, pero puede fluctuar entre el 5 y el 45%, la mortalidad más notoria es antes de mostrar la signología característica de la enfermedad. Es común su presencia en parvadas de 8-18 semanas de edad con consecuencias económicas altas por la poca ganancia de peso de los animales que sobreviven. Es frecuente observar pollos en postura de "salto de vallas" causado por la parálisis de uno de los miembros y las alas caídas.

El "ojo de Marek" u ojo gris, se caracteriza por iridociclitis, decoloración del iris en parches y contracción pupilar y se presenta más en pollo joven. Luego presentan emaciación, diarrea y muerte. Los animales que sobreviven quedan como portadores y deben ser desechados, aunque para fines prácticos la enfermedad queda como permanente en la granja.

Es indiscutible que las consecuencias para la gallina productora de huevo son muy severas y permanentes. En el pollo la presentación cutánea causa muchos decomisos en rastro. Los folículos de las plumas se encuentran engrosados por la acumulación linfocitaria. Por observaciones de campo, algunos técnicos han determinado un menor porcentaje de aves con tumores cuando las aves se revacunan. Asimismo, en ponedoras comerciales algunos técnicos han revacunado contra Marek después de varias semanas de edad, donde el resultado es disminución en la presencia de tumores. Sin embargo, en estos casos es difícil contar con los controles apropiados para efectuar una mejor evaluación. En el **cuadro 18.3** se listan algunos de los factores que ayudan a disminuir las pérdidas por la enfermedad de Marek.

### *Vacunación*

La mayoría de las vacunas disponibles en la actualidad son de muy elevada eficacia (> 90%), aunque no brinda protección si la enfermedad ya está en curso o en incubación. Se les vacuna al día de edad aun en la incubadora; la vacuna liofilizada es usada con la variante en pavo del herpes virus (HVT) cepa LC 71 (= FC 126) o bien la cepa Rispens CVI 988 de pollo (CHV), o una combinación de ambas cepas. Esta combinación debe utilizarse sólo en zonas en las que la enfermedad de Marek es un problema recurrente, y debe evitarse en ponedoras comerciales de emplume tardío, en especial si son portadoras de leucosis aviar. La aplicación es por vía intramuscular o subcutánea y se puede agregar como diluyente una cefalosporina como la ceftriaxona, la cefotaxima y el ceftiofur. En algunos países se usa gentamicina. Se menciona que, en ocasiones, la gentamicina debe ser buferda para

**Cuadro 18.3 Factores que pueden contribuir a la disminución de las pérdidas por la enfermedad de Marek**

| Factor | Descripción |
|---|---|
| Limpieza y desinfección | Es prácticamente imposible eliminar al virus del medio ambiente, sin embargo se puede reducir su concentración. |
| Descanso sanitario de las instalaciones | Un mayor tiempo de descanso de instalaciones entre parvadas puede reducir significativamente la exposición al virus de la enfermedad de Marek y otros agentes que interactúan de forma aditiva o sinérgica en la patogenia. |
| Densidad y ventilación | Generalmente los brotes se dan en épocas invernales, por lo que las casetas permanecen cerradas por largos periodos para conservar la temperatura, lo cual favorece la diseminación de la enfermedad en las naves. |
| Enfermedades inmunosupresoras concomitantes | La anemia infecciosa, enfermedad de la bolsa de Fabricio y algunas infecciones con retrovirus interaccionan directamente con las infecciones por Marek, potencializando su virulencia. |
| Prácticas de alimentación y manejo | Una severa restricción de alimento en reproductoras o baja uniformidad en la alimentación favorece la presentación de la enfermedad. |
| Complejos de producción de edades múltiples | En complejos que tienen aves de diferentes edades es más difícil tratar de romper el ciclo de presentación de la enfermedad. |
| Nutrición | En líneas de aves genéticamente susceptibles, agregar complementos como el selenio han permitido reducir la incidencia de lesiones tumorales inducidas por el virus de Marek. |
| Administración de la vacuna | Las fallas vacunales se llegan a asociar a fallas en el almacenamiento, reconstitución y administración de las vacunas. |
| Resistencia genética | Ciertos haplotipos se asocian con una mayor resistencia. |

evitar cambios en el pH de la vacuna que provoquen rotura celular y liberación inadecuada de virus vacunal. Estos antimicrobianos disminuyen la población de *E. coli*, mejora la salud de la parvada y no modifican la respuesta inmune.

## ❑ Laringotraqueítis

La laringotraqueítis (LT) es una enfermedad infectocontagiosa causada por un herpes virus (Alfaherpesvirus). La LT afecta en su mayoría a los pollos, pero en algunos casos raros a faisanes y pavos. El virus nunca se ha recuperado de otra especie aviar. Las características son disnea muy evidente, tos, boqueo y expectoraciones sanguinolentas. Hay presentaciones de campo subagudas, crónicas y moderadas en las que las alteraciones respiratorias son mucho más leves, de tal suerte que, dependiendo de las condiciones de la granja y la patogenicidad de la cepa la mortalidad varía de 0-70%.

En la necropsia puede encontrarse sangre en la tráquea y/o moco sanguinolento y purulento. Los animales naturalmente infectados y los vacunados pueden volverse portadores asintomáticos por largos periodos. Las situaciones de estrés pueden ocasionar que la infección latente se vuelva activa. Así, los portadores asintomáticos infectan a las aves sanas de la parvada. En aves con formas poco patógenas de la enfermedad puede ser difícil distinguir entre LT y otras infecciones del árbol respiratorio, como irritación por amoniaco, bronquitis infecciosa viral, enfermedad de Newcastle o micoplasmosis.

El periodo de incubación de la LT es por lo regular de 9-15 días, aunque han existido casos en los que el brote aparece dos días después de la exposición natural. El usuario de estas vacunas debe estar coordinado con autoridades estatales y federales ya que pueden haber áreas en las que está restringido su uso.

### *Vacunación*

Existen vacunas liofilizadas de virus vivo modificado obtenidas en cultivos de tejido o en embriones de pollo. Hay varias cepas altamente eficaces en la prevención de esta enfermedad. Se le aplica por gota en el ojo. Puede presentarse una ligera reacción ocular a la vacuna que es reversible.

Es recomendable vacunar a todos los animales de la unidad de producción, sin importar la edad. A menudo un diagnóstico rápido y la vacunación de las aves afectadas evita la diseminación de la enfermedad; así como vacunar aves sanas susceptibles entre las cuatro y seis semanas de edad y revacunar entre las 14 y 16 semanas de vida en caso de ser necesario. En casos de urgencia, las aves pueden ser vacunadas a menor edad y deberán revacunarse cuatro semanas antes del inicio de la postura. En granjas en las que ocurra un brote de laringotraqueítis en aves no vacunadas deberán vacunarse todos los animales aunque estén aparentemente sanos; de esta manera puede detenerse la diseminación de la enfermedad y reducir las pérdidas.

## ❑ Viruela aviar

Es una enfermedad viral causada por un Poxvirus de las aves (no relacionada con el hombre), están identificados al menos tres tipos diferentes: virus de la viruela aviar, virus de la viruela de las palomas y el virus de la viruela en canarios; algunos investigadores incluyen el virus de la viruela de los pavos, sin embargo ésta es la misma que la aviar. La infección más frecuente en pollos, pavos y otras aves domésticas está relacionada en su mayoría con el virus de la viruela aviar. Éste se puede transmitir en forma directa o indirecta, es altamente resistente a la desecación y sobrevive varios meses en el excremento de las aves, aun sometido a desecación.

El tiempo de latencia de la infección en las aves tarda de tres a cinco semanas, al ser virus de lenta diseminación provoca que la parvada permanezca durante meses con la infección, que causa lesiones verrugosas y pustulares típicas en la piel y la cresta (forma cutánea), más en las regiones del ave que no tienen pluma. Hay fiebre y caída de las variables productivas y de consumo de alimento. Existe también la forma fibronecrótica con lesiones proliferativas en el árbol respiratorio superior (membranas diftéricas) o en el tubo digestivo, lo que genera disnea e inapetencia respectivamente y en ocasiones sofoca a las aves. La enfermedad se disemina por parásitos (sobre todo mosquitos) o por contacto entre aves cuando se pelean, los mosquitos pueden permanecer meses infectando a las aves. La enfermedad dura de tres a cinco semanas en el ave, pero dada su diseminación lenta el brote puede durar varios meses, sin embargo, las aves que se recuperan no son portadoras.

*Vacunación*

Si el problema no es endémico, no se requiere vacunación. Si la población está en riesgo, digamos por una alta población de mosquitos, entonces es recomendable vacunar. Se utiliza el virus de viruela aviar cepa HP-B; es aplicado de forma intracutánea en el pliegue interno del ala y es una aguja por ave con previa sumersión en la vacuna; deben vacunarse a todas las aves de una unidad de producción ante el brote. No es necesaria revacunación y la inmunidad es de por vida.

## ❑ Enfermedad de Newcastle

Es causada por un paramixovirus (PMV-1) y llega a producir mortalidades hasta del 70%, dependiendo de la cepa de campo involucrada: velogénica, mesogénica, lentogénica y asintomática. Sin embargo la OIE (Organización Mundial de Salud Animal, por sus siglas en inglés) define como cepa velogénica a todas aquellas que contienen aminoácidos básicos en el sitio de escisión de la proteína de fusión. Otra clasificación los divide en cinco grupos de cepas: velogénica viscerotrópica, velogénica neurotrópica, mesogénica, lentogénica y entérica asintomática, considerando a las cepas velogénicas como de alta patogenicidad y las principales causantes de epizootias, con una mortalidad que puede alcanzar el 100%. La cepa mesogénica muestra una patogenicidad media y las dos últimas son consideradas de baja patogenicidad.

La enfermedad fue descrita por primera vez en Newcastle upon Tyne, Inglaterra en 1926. Tiene un periodo de incubación de 5-6 días, aunque puede variar de 2-15 días. La enfermedad de Newcastle es muy contagiosa con morbilidades del 100% en tres a cuatro días. El virus se transmite por: a) utensilios y equipo contaminado, b) otras aves de la nave o aves silvestres, c) otros animales, d) personal, e) durante la fase aguda por aerosoles y f) alimento, granos o agua contaminada. El virus se puede encontrar en las excretas y sobrevive a temperaturas frías, sin embargo no sobrevive a la exposición directa al sol. El aire sirve de transporte a partículas con el virus, aunque no es posible la diseminación así a grandes distancias. Las aves que llegan a recuperarse no son portadoras y no vive el virus más de 30 días a la intemperie o en las casetas.

Las aves afectadas manifiestan depresión, anorexia, y muestran signos respiratorios y digestivos seguidos, en conjunto con signos del sistema nervioso central con un opistótono característico. Sin embargo, a veces sólo se presentan signos respiratorios difíciles de diferenciar de la bronquitis infecciosa o influenza aviar. En gallinas ponedoras es evidente una drástica caída de la producción y afecta severamente la calidad del huevo; por ejemplo, la producción de huevos de cáscara rugosa y deforme.

En la necropsia se observa inflamación y necrosis del proventrículo, inflamación y lesiones difteroides-necróticas de la mucosa intestinal. Hay hemorragias catarrales de la laringe y la tráquea. Si existe sospecha de enfermedad de Newcastle en un ave, ésta debe ser enviada a diagnóstico de laboratorio, para descartar algunas enfermedades con signos similares como: influenza aviar, bronquitis infecciosa, infección por *Mycoplasma gallisepticum*, laringotraqueítis infecciosa, encefalomielitis aviar o deficiencias de vitamina E. Por acuerdos internacionales deben eliminarse las parvadas afectadas y acordonarse las áreas involucradas a fin de evitar la diseminación.

*Vacunación*

Desde hace años existen vacunas eficaces disponibles en el mercado, que generan una buena protección en las especies aviares para las que han sido diseñadas y son menos efectivas en las otras especies aviares. Las vacunas vivas lentogénicas contienen cepas del virus de Newcastle B1 o La Sota, las vacunas formuladas con cepas lentogénicas son la V4, F, Ulster 2C y VG-GA y las vacunas inactivadas formuladas como emulsiones oleosas en su mayoría contienen propiolactona o formalina y han sido usadas en muchas ocasiones como vacunas monovalentes o como formulaciones polivalentes con otros antígenos de virus aviares inactivados. Las vacunas oleosas emulsificadas usadas para la inmunización de palomas se preparan con APMV-1 inactivado. En todas estas vacunas los antígenos principales son las glicoproteínas de la superficie, la neuraminidasa-hemaglutinina y las proteínas de fusión. Es comparable la eficacia de cualesquiera de las vacunas usadas en la inmunización de pollos por completo sensibles. No obstante, la inmunización de pollos con anticuerpos maternos no es igual de predecible. Por ello, para aumentar la inmunidad materna se han utilizado cepas mesogénicas con una mayor invasividad tal como la cepa Roakin y Komarov como una vacunación secundaria luego de una vacunación inicial con una cepa lentogénica tipo B1 o La Sota. Sin embargo, uno de los mejores métodos y técnica más segura es el uso de una vacuna viva B1 en combinación con una vacuna inactivada oleosa-emulsionada aplicada al día de edad. Asimismo fue desarrollada una vacuna *in ovo* que incorpora cepas vivas de B1 o La Sota complementada con anticuerpos neutralizadores del virus. Está descrita la eficacia de la vacuna en pollos SPF y parrilleros comerciales al reto con un virus de la enfermedad de Newcastle en su forma velogénica neurotrópica.

Para vacunación inicial en pollitos de un día de edad se usan vacunas liofilizadas que usan la cepa clon-purificada B1 de virus vivo de la enfermedad de Newcastle, lograda en embriones de pollo. La aplicación es en el agua de bebida o por aerosoles con microgota. Produce una ligera reacción transitoria en las aves con decaimiento y baja de consumo de alimento. También es usada la vacuna con virus vivo de la cepa La Sota, cultivado en embriones de pollo (y con gentamicina como preservador), como refuerzo después de la segunda semana en pollos de engorda ya sea aplicada en el agua de bebida o vía ocular mediante aerosoles. Es común que las aves que van a postura reciban tres o hasta cuatro vacunaciones y aun cuando están en plena postura.

Algunas compañías han desarrollado vacunas en aerosol que contienen virus B1 de Newcastle y virus de varias cepas de bronquitis. Estas vacunas son aplicadas al día de edad o bien si están preparadas con la cepa La Sota, a las dos semanas de edad.

Las pruebas serológicas que garantizan una buena vacunación en pollo incluyen que las aves a los 35 días de edad tengan:

Una media de inhibición de la hemaglutinación de 23 y que
El 66% de la muestra tomada (15 aves) logren el título dicho.

Para las aves de postura y progenitoras se desea que:

Tengan un título de IH de 23 a las 18 semanas de edad y que
Posteriormente el título sea de 25 en el 66% de las aves.

## ❑ Bronquitis infecciosa

Esta es una enfermedad aguda de rápida diseminación causada por un coronavirus y considerada la principal enfermedad infectocontagiosa en avicultura ya que se disemina por utensilios, personal y aun por el aire, recorre a menudo grandes distancias. Sus características son signos respiratorios de disnea grave a menudo con complicaciones bacterianas. Las aves estiran el cuello para poder respirar y hay estornudos, ronquido y secreción nasal. Se confina al árbol respiratorio y nunca hay signos nerviosos. En gallinas productoras de huevo hay nefritis, displasia del oviducto, caída en un 50% de la producción y afecta la calidad del huevo, los cascarones son rugosos y de formas extrañas. La incubación de muestras en embrión de pollo genera embriones enanos enrollados en sí mismos al día 19 de incubación.

La primera vacunación fue en la década de 1940 mediante una exposición "controlada", pero fue hasta 1950 cuando surgió la primer vacuna viva atenuada. En ese tiempo sólo era conocido el serotipo Massachusetts, a partir de entonces se han identificado nuevos serotipos los cuales no brindan protección total debido a la facilidad de recombinación que presenta este virus, pero con un buen manejo de vacunas y técnica de vacunación es posible proteger a las aves en una forma aceptable y minimizar así los efectos de esta enfermedad.

### *Vacunación*

Para lograr una protección óptima es importante la elección del serotipo de la vacuna viva y tener la atenuación apropiada dadas las posibles reacciones (dependientes directamente de la virulencia). Para programar una vacunación eficaz debe recordarse que la inmunidad materna proporciona una protección por una a tres semanas con decaimiento lineal en el tiempo, y la inmunidad humoral logra buenos niveles a los 10 a 14 días posvacunación. En general son usadas cepas modificadas que inducen presentaciones muy moderadas como la IBH 120 o cepa Massachussets. Es aceptado vacunar desde el primer día de edad por medio de aerosoles o en el agua de bebida. Cuando es considerado necesario se recomienda una vacunación adicional de refuerzo a base de una cepa especial IBH 52, Massachussets, la cepa Holland o mejor dicho Huyben 1. Dado que es muy fácil el contagio de esta enfermedad es recomendable siempre vacunar varias veces a las aves destinadas a la producción de huevo. Es conocido que la respuesta a la vacunación genera anticuerpos neutralizantes; empero, la protección contra la presentación clínica de la BI con una sola aplicación, es incompleta en muchos casos.

Es importante considerar los factores inmunológicos propios de las aves como la síntesis de anticuerpos neutralizantes en la secreción nasal que pueden prevenir la infección, además del papel que juega la glándula de Harder para la protección local, sin embargo no son eficientes como para lograr estirpes de aves resistentes a la BI. La producción de interferón varía dependiendo de la cepa del VBI, aunque aún no está determinado su papel en el proceso de resistencia a la enfermedad.

Al aplicar una vacuna a los pollitos con anticuerpos maternos el resultado es una reacción posvacunal más "benigna" por efecto de la neutralización parcial del virus vacunal y la inmunidad generada es incompleta.

*Vacunas inactivadas*. Son utilizadas para vacunar ponedoras y reproductoras, la elaboración más usual es a partir de virus patógenos inactivados con formalina o beta-propiolactona, la cual elimina la capacidad que tiene el virus para infectar una célula pero no afecta su actividad antigénica. Para optimizar el uso de una vacuna inactivada y generar así una respuesta inmune más completa, se sugiere aplicar previamente o en forma simultánea una vacuna viva.

La mayoría de las vacunas disponibles comercialmente son de virus modificados a través de pases seriados en embrión de pollo. Algunos llegan a mantener su patogenicidad. La mayoría de los serotipos del virus de BI generan protección cruzada parcial contra serotipos heterólogos, el serotipo Massachusetts es el que brinda una protección más amplia. No obstante, la combinación de serotipos logra una protección más amplia. Por ejemplo el serotipo Connecticut aumenta la protección heteróloga cruzada del serotipo Massachusetts, pero hay un aumento relativo en la reacción posvacunal. El serotipo Holanda genera una protección más amplia, sobre todo contra virus renales.

En pollo de engorda es utilizada la vacuna viva, altamente atenuada (cepa H120). Su aplicación es a un día de edad vía ocular o por aspersión y debe repetirse a los 18 o 21 días en áreas de alto riesgo con virus vivo en agua de bebida.

Para la BI, la reacción posvacunal depende de varios factores; entre los más importantes están el método de aplicación, la vacunación por aspersión dará una reacción más fuerte que la vacuna administrada en agua. También es importante la edad, pues se puede vacunar al pollito desde el primer día de edad donde los anticuerpos maternos presentes "amortiguan" la reacción posvacunal, pero también disminuye el nivel de protección. El serotipo utilizado del mismo modo va a determinar el tipo de reacción:

**Reacción normal:** produce signos clínicos de tres a seis días posinoculación, se caracterizan por ligeros ruidos respiratorios. Esta reacción dura una semana aproximadamente y después desaparecen los signos.

**Sin reacción:** es una reacción demasiado ligera e indica una mala vacunación y es posible que las aves sean susceptibles a la enfermedad.

**Reacción fuerte:** las características son fuertes estornudos, estertores traqueales, hacinamiento de las aves. Aumenta la mortalidad por asociación con bacterias secundarias. Esta reacción puede prolongarse por más de una semana.

**Reacción en cadena:** nunca se detiene, puede iniciar con signos clínicos leves pero se agravan con el tiempo, y las aves nunca se recuperan. Esta reacción se presenta por lo común en una vacunación incompleta de la parvada, entonces el virus "brinca" de un ave vacunada a otra no vacunada y después regresa a las aves vacunadas con un mayor grado de patogenicidad y a menudo no es posible distinguirla de un desafío de campo.

Como fue mencionado con anterioridad existen vacunas combinadas Newcastle-BI más una cepa BI de alto pasaje que se aplican desde el primer día o como refuerzos administrados casi siempre en el agua de bebida o por gota ocular. En el **cuadro 18.4** se presentan las características de las principales vacunas contra la bronquitis infecciosa.

**Cuadro 18.4 Características de las principales vacunas contra la bronquitis infecciosa**

| Cepa | Potencia inmunógena | Vía de aplicación |
|---|---|---|
| H120 | + | Agua |
| CONNECTICUT | ++ | Intraocular |
| MASSACHUSETTS | +++ | Intranasal |
| MASSACHUSETTS II | ++++ | Ocular o aspersión |
| ARKANSAS | +++++ | Aspersión |
| GRUESAH 52 | ++++++ | Aspersión fina |

## ❑ Cólera aviar (*Pasteurella multocida*)

Enfermedad causada por *Pasteurella multocida* (PM), que presenta cinco serotipos con base en sus antígenos capsulares (A y F) y en 16 serotipos de origen somático. Este microorganismo es capaz de sobrevivir en el agua hasta por un mes, en restos de cascarón tres meses y dos meses en el suelo de las casetas, al parecer el contagio es directo vía cavidad bucal y zonas respiratorias altas. La PM tiene la capacidad de multiplicarse en el aparato circulatorio del ave, cuyo resultado es una bacteremia, lo que le facilita colonizar diversos órganos y tejidos internos de las aves. Esto genera las típicas lesiones purulentas y/o exudativas en articulaciones, patas, ovarios, cerebro, hígado, bazo y pulmones. La tendencia al canibalismo en las aves disemina con mayor facilidad la enfermedad. Por ello, la remoción de cadáveres es de suma importancia para evitar la diseminación de ésta y otras enfermedades.

Es una enfermedad de implantación súbita en la caseta y produce morbilidad y mortalidad elevadas. No se transmite al huevo. Es rara la presentación en aves de menos de cuatro meses, sin embargo, sí es común en pavos de esa edad. También se ha informado de infecciones asintomáticas y crónicas. En su forma típica provoca depresión, anorexia, descarga nasal; se desorganiza el plumaje, hay diarrea y aumento de la frecuencia respiratoria. En la necropsia se observan hemorragias subepicárdicas y en otras ubicaciones a nivel de subserosas.

En el **cuadro 18.5** se presentan las características sobresalientes de las formas de presentación del cólera aviar. Hay incremento de fluido pericárdico y peritoneal y múltiples focos necróticos a nivel hepático (granulomatosis miliar hepática). Aparecen acumulaciones de exudado fibrinoso en vías aéreas superiores.

### *Vacunación*

Vacunar es una medida importante de manejo de esta enfermedad, en el caso de aves pesadas y ligeras productoras de huevo, en progenitoras y pavos. En el mercado existen con bacterinas vivas de baja virulencia y bacterinas inactivadas. Asimismo se ha descrito una gran variedad de programas de bacterinización que disminuyen el impacto de un brote de cólera.

**Cuadro 18.5 Principales características del cólera aviar**

| Presentación | Lesiones | Fuentes de contagio |
|---|---|---|
| **HIPERAGUDA:** la muerte de las aves es el único signo.<br>**AGUDA:** fiebre, pérdida de peso, disminución en la producción, pérdida del apetito, erizamiento del plumaje, descargas serosas en el pico, diarrea verdosa y dificultades para respirar son algunos de los principales signos observados en la nave.<br>Otros signos observados son cianosis e hinchazón de miembro y cresta.<br>Las aves que sobreviven se quedan como portadores crónicos, es común que las aves mueran de emaciación y deshidratación.<br>**CRÓNICA:** es el resultado de una recuperación parcial o de una infección de baja virulencia. Los signos incluyen principalmente inflamación de miembros, articulaciones, ojos y garganta. Las aves que se recuperan quedan como portadores. | **HIPERAGUDA:** las lesiones posiblemente se encuentran ausentes, el único signo es la muerte repentina de los animales.<br>**AGUDA:** el microorganismo está presente en sangre (septicemia), y en varios órganos, por lo que se puede apreciar una congestión de diversos órganos y tejidos internos, así como músculo y piel.<br>**CRÓNICA:** al igual que la aguda, se aprecia congestión en diversos órganos, hemorragia en pulmones, corazón, grasa e intestinos, hepatitis con puntilleo ya sea rojizo o negro, líquido en cavidad abdominal así como yemas rotas. | Excretas de animales enfermos que contaminan suelo, agua, alimento, etc.<br>Cadáveres de aves que murieron de cólera,<br>Fuentes de agua contaminadas,<br>Transmisión mecánica por equipo, zapatos o cualquier otro material contaminado; otras especies pueden ser reservorios y diseminar la enfermedad, tales como perros, gatos, roedores, cerdos, escarabajos y demás insectos. |

Las bacterinas inactivadas son suspensiones de la célula bacteriana completa con coadyuvantes emulsificantes o en aceites, estos productos inducen una respuesta específica para el serotipo del cual fue elaborada la bacterina, lo cual es de suma importancia si recordamos que existen 16 serotipos de origen somático para PM. Los serotipos disponibles en el mercado son en particular el uno, tres y cuatro.

En general las bacterinas contra *Pasteurella multocida* inducen una adecuada respuesta inmune protectora, pero si la cepa de PM que afecta a la parvada no pertenecen al serotipo uno, tres o cuatro, es muy probable la presencia de un brote de la enfermedad. Comercialmente se encuentran tres tipos de bacterina viva, las cuales varían en virulencia, véase **cuadro 18.6**.

Estas tres bacterinas son de los serotipos tres y cuatro. En pavos deben administrarse las bacterinas en agua de bebida ya que el contacto con la cavidad bucal da inicio al proceso de inmunización. La protección es limitada por lo que es recomendable revacunar en varias ocasiones para lograr un buen estado inmunológico. En pollos y gallinas la administración debe ser en el ala, dada la pobre respuesta que se da vía oral.

**Cuadro 18.6 Grados de virulencia de las bacterinas vivas de cólera**

| Bacterina | Virulencia |
|---|---|
| Bacterina M-9 | Menor virulencia |
| Bacterina PM-1 | Virulencia intermedia |
| Bacterina CU | Mayor virulencia |

Una de las grandes desventajas de utilizar bacterinas vivas es el hecho de que puede inducir un proceso crónico de cólera tanto en aves como en pavos. La ventaja de las bacterinas vivas es que se logra inmunidad cruzada con varios serotipos y no se limita a los serotipos tres y cuatro como las bacterinas inactivadas. Éstos no inducen procesos crónicos de la enfermedad pero su protección es limitada en serotipos. Como ambos tipos de bacterinas ofrecen limitación en la inmunidad es sugerido que se vacunen con lapsos de cuatro semanas con dos bacterinas vivas o una viva y una inactivada. En pavos, las vacunaciones con bacterina viva es a las seis, 10 y 14 semanas de edad.

Es costumbre vacunar a aves productoras de huevo poco antes de entrar a la postura. Se usa una emulsión oleosa que contiene los serotipos vivos A1, A3 y A4 de *Pasteurella multocida* no virulentos o la cepa M-9 Heddleson tipo 3-4 y otras. La aplicación es subcutánea.

### *Tratamiento concurrente*

En brotes de cólera aviar es recomendable terapias antibacterianas, para lo cual pueden hacerse aislamientos y evaluar las susceptibilidades bacterianas, las tetraciclinas y sulfonamidas son mencionadas como terapias básicas de elección; la amoxicilina y ampicilina son buena alternativa, e indudablemente las quinolonas y fluoroquinolonas son la familia antibacteriana de mayor eficacia en brotes de cólera.

## ❑ Infección de la bolsa de Fabricio (enfermedad de Gumboro)

Es una enfermedad altamente contagiosa que se caracteriza por la destrucción de la bolsa de Fabricio y de otros órganos linfoides, las pérdidas económicas causadas por este virus es en su mayoría a la inmunosupresión transitoria o permanente de las parvadas que resulta en altos porcentajes de morbilidad y mortalidad por microorganismos asociados. Es una enfermedad viral aguda asociada a un birnavirus, que tiende a presentarse en áreas de densa producción de pollo, no es de transmisión en forma vertical y es muy contagiosa en pollos jóvenes.

Su transmisión es a través de camas contaminadas, heces, por cuidadores de caseta, perros, aire contaminado, equipo diverso, insectos (pueden tener el virus hasta por ocho semanas) y otras aves silvestres. La principal ruta de infección es oral; sin embargo puede ser también conjuntival o respiratoria, teniendo periodos de incubación de dos a tres días. La diarrea, pérdida del apetito, deshidratación, picoteo en el área de la cloaca, temblores al inicio de la enfermedad, incoordinación y que rehúsan moverse son características de la infección; además de edema-inflamación seguida de atrofia de la bolsa de Fabricio, acompañada de inmunodepresión de severidad variable por daño a los linfocitos B de esta estructura. En ocasiones posterior a una fiebre elevada hay disminución drástica de temperatura y sobreviene la muerte.

Es importante es destacar que el principal órgano afectado es la bolsa de Fabricio, cualquier cepa se replica en la bolsa de Fabricio, que causa en mayor o menor medida lesiones, las cuales pueden

ser divididas en dos fases claramente diferenciadas. En una primera fase que va de 24 horas a cuatro días las lesiones observadas son de carácter inflamatorio, mientras que en la segunda fase que va de los cinco a 10 días son de carácter degenerativo/atrófico. Macroscópicamente a los tres días es posible observar un exudado gelatinoso en la serosa de la bolsa, a los cuatro días se le ve con edema y presenta un aumento de tamaño que puede ser del doble del tamaño habitual, en esta fase es común observar petequias o equimosis en la mucosa de la bolsa, a los cinco días posteriores la bolsa empieza a disminuir de tamaño, y hacia el octavo día llega a ser hasta una tercera parte de su tamaño normal.

Macroscópicamente se aprecian varias lesiones en la bolsa de Fabricio, desde inflamación, edema, hemorragias y cambio en el tamaño sugerente de atrofia además de hemorragias musculares. Es posible observar en el examen microscópico el deterioro de los folículos linfocitarios que aparecen sin células (linfocitólisis). La recuperación de los animales sobrevivientes es de un par de semanas pero existe una propensión a las infecciones. Con frecuencia aves entre tres y seis semanas son las más afectadas, la mortalidad es del 20% o más, el serotipo uno es específico de pollos y el serotipo dos, aislado en pavos y pollos no es patógeno, las aves Leghorn son mucho más susceptibles que las aves pesadas o las aves de huevo rojo, las aves enfermas recuperadas eliminan el virus en las heces alrededor de dos semanas.

Dentro del serotipo uno encontramos las cepas clásicas, las cepas muy virulentas (antigénicamente similares a las cepas clásicas) y las cepas variantes (antigénicamente diferentes de las cepas clásicas). La forma subclínica producida por cepas variantes aparece más en aves menores de tres semanas. Las aves afectadas no manifiestan sintomatología clínica, sin embargo, la consecuencia más importante es una atrofia de la bolsa con un cuadro de inmunosupresión. Cuanto más temprana sea la infección, más fuerte será la inmunosupresión.

La inmunosupresión inducida por el virus impide que las parvadas respondan adecuadamente a las vacunaciones contra diferentes enfermedades (fallas vacunales), lo cual provoca que las aves sean susceptibles a sufrir reacciones posvacunales e infecciones simultáneas o secundarias con otros agentes patógenos. Las secuelas más comunes de la enfermedad incluyen:

- Problemas respiratorios crónicos (inducidos por vacunaciones con Newcastle o bronquitis infecciosa).
- Infecciones bacterianas (*E. coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pasteurella* sp).
- Infecciones por coccidias.
- Dermatitis gangrenosa.
- Hepatitis con cuerpos de inclusión.
- Aspergilosis.
- Enfermedad de Marek.

Debido a la gran resistencia del virus, puede permanecer en granjas contaminadas y transmitirse de parvada a parvada. Los virus de campo son más patógenos e invasivos que la mayoría de los virus vacunales. De hecho han existido casos en los cuales la infección inicia en presencia de anticuerpos naturales antes de que la parvada pueda ser inmunizada de manera física.

Los programas de vacunas usados en las diferentes áreas están de acuerdo con el grado de exposición y a las características de los virus de campo presentes.

### *Vacunación*

En algunos países están clasificadas las vacunas para la enfermedad de Gumboro, como "suave", "intermedia" y "peligrosa". En época reciente algunos laboratorios lanzaron al mercado vacunas denominadas "intermedias-plus", que son vacunas intermedias con un menor grado de atenuación, para su uso en parvadas de pollo de engorda para la prevención de la enfermedad de Gumboro altamente virulenta, o como "priming" en reproductoras.

Las vacunas suaves son capaces de neutralizar altos niveles de anticuerpos maternos y no inducen niveles adecuados de anticuerpos, los otros dos niveles son capaces de inducir niveles adecuados; sin embargo se llegan a presentar lesiones bursales graves. Es recomendable que la vacunación sea en el primer día de edad o cuanto antes en casos poco agresivos. Se usa un clon del virus vivo, pero apatogénico purificado de la cepa CU1M, el cual es administrado en el agua de bebida, como aerosol o como gota oftálmica.

Para proteger a los animales de cepas muy patógenas es confiable recurrir a otras cepas como la LC 75 que son aplicadas en el agua de bebida. Algunas vacunas pueden aplicarse *in ovo* a los 18-19 días de incubación o al nacer de manera subcutánea. En algunos casos (infecciones por la variante E de la enfermedad de Gumboro) se recomienda la revacunación a los 7-14 días de edad.

La vacunación es el principal método de control de la enfermedad, es trascendente la inmunización de los lotes de gallinas reproductoras con vacunas vivas e inactivas para transferir inmunidad materna uniforme a su progenie. La mejor inmunización de la progenie es mediante una correcta hiperinmunización de las reproductoras puesto que la madre transfiere alrededor del 80% de sus anticuerpos a la descendencia, protege a los pollitos de infecciones inmuosupresivas tempranas. El principal problema de la vacunación a pollitos jóvenes con inmunidad materna es la determinación de la fecha óptima de vacunación, para que no haya neutralización del virus vacunal. La determinación de los títulos de anticuerpos maternos y los títulos de anticuerpos de la vacunación es mediante la técnica ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) ayudará a diseñar y evaluar los programas vacunales. Sin embargo, existen una serie de factores que pueden dificultar que las aves sean vacunadas en forma correcta, tales como: aparición de cepas clásicas de alta virulencia, cepas variantes, elección incorrecta de las cepas vacunales, niveles poco uniformes de anticuerpos maternos, mala administración de las vacunas, etcétera.

La gran resistencia del virus de Gumboro es la principal causa de su permanencia en granjas contaminadas. En general, los virus de campo son más patógenos e invasivos que la mayoría de los virus vacunales y pueden causar infecciones en presencia de anticuerpos maternos antes que el lote pueda estar plenamente inmunizado. Por esta razón, la presencia del virus de Gumboro en granja debe disminuirse tanto como sea posible; así se reducirá el grado de exposición y permitirá que el sistema inmunológico de las aves pueda responder, primero a la vacunación y segundo al desafío de

campo; la formalina y la cloramina han demostrado eficacia en la destrucción del virus de Gumboro; la limpieza y desinfección de todas las áreas de la granja, la eliminación de vectores tales como el escarabajo del estiércol (*Alphitobius diaperinus*), así como permitir suficiente tiempo de reposo entre lotes, son factores importantes para disminuir la presencia del virus y dará la oportunidad a las vacunas de actuar de manera eficaz.

En la actualidad, se dispone de una gama de vacunas de virus vivo con cepas diferentes: cepas suaves o atenuadas (poco usadas); cepas intermedias (que administradas en pollos con inmunidad materna no producen daño en la bolsa de Fabricio); cepas invasivas o calientes (con efecto patógeno residual en la bolsa de Fabricio, capaces de sobrepasar más anticuerpos maternos que las vacunas intermedias), y cepas variantes antigénicas.

Otro tipo de vacunas disponibles son las inactivadas emulsionadas en aceite, las cuales estimulan una respuesta inmune duradera e inducen niveles uniformes de inmunidad en las aves reproductoras que transmitirán a la descendencia. Cabe mencionar que no existe un programa de vacunación universal ideal, existen una gran variedad de posibilidades: vacunación *in ovo*, en rociador, inyectada o en el agua; vacunas vivas o inactivadas; vacunación con cepas suaves, intermedias, calientes o variantes (donde sea necesario); una, dos y/o tres vacunaciones.

En resumen, es responsabilidad del veterinario la elección del programa de vacunación adecuado para cada región y para las condiciones particulares de manejo de cada explotación. Además es muy importante prestar atención a la prevención de otras enfermedades inmunosupresoras como la anemia infecciosa, enfermedad de Marek, reovirosis, adenovirosis, micotoxicosis, deficiencias nutricionales, estrés, etcétera.

Existen en el mercado vacunas que combinan dos o más cepas del virus para lograr mayor protección.

## ❑ Salmonelosis

Es común que las aves sean infectadas por una gran variedad de serovariedades de salmonelas, presentándose casi siempre como infecciones subclínicas. Existen más de 2 300 serotipos y unas 200 han sido aisladas de aves, aunque el número de nuevos tipos incrementa con frecuencia, siendo *S. pullorum* y *S. gallinarum* huéspedes comunes, y *S. enteritidis*, *S. gallinarum* y *S. typhimurium* las cepas patógenas invasivas que ocasionan infecciones clínicas en aves.

Las infecciones asociadas a *Salmonella enteritidis* producen brotes clínicos en aves de hasta seis semanas y en ocasiones productoras adultas aunque es más común que permanezcan asintomáticas. Es frecuente observarlas deprimidas, con rechazo a moverse, con diarrea y en aves de 6-8 semanas hay mortalidad elevada. Aves mayores presentan crecimiento disparejo y al rastro hay evidencia de lesiones diversas, como pericarditis, petequias, congestiones, etcétera.

*Salmonella* sp pueden ser clasificadas por diferentes métodos inmunológicos dentro de un serogrupo y serotipo específico, depende de la reactividad de los aislamientos bacterianos de campo con muestras determinadas de sueros de referencia. Existen otros sistemas complementarios de clasificación

para *Salmonella enteritidis*, tales como el morfotipo, el biotipo y el fagotipo. Este último se basa en la presencia de receptores bacterianos específicos en la superficie de la pared celular, y por su especificidad es usado como marcador para métodos de clasificación epidemiológica. Existen más de 30 fagotipos principales de *Salmonella enteritidis* dentro de los cuales hay cientos de subtipos de fagotipos cuatro los cuales no se correlacionan entre ellos con relación a resistencia, tolerancia, virulencia, invasividad, o supervivencia en el medio ambiente. Sin embargo, cabe mencionar que la habilidad de las bacterias para cambiar a otro fagotipo después de la adquisición o pérdida de material genético hace a este sistema de clasificación incompleto e inestable.

El uso de uno o varios sistemas de clasificación para la identificación de un agente infeccioso está determinado por el propósito específico de cada metodología. Por ejemplo, para el aislamiento de bacterias el morfotipo, biotipo y serotipo son los métodos microbiológicos rutinarios utilizados en la identificación de una cepa de campo. Para propósitos epidemiológicos (por ejemplo, descripción de un determinado agente infeccioso en una población determinada) puede ser utilizada una combinación de serotipo, genotipo y fagotipo. Para programas de vacunación la clasificación del serotipo es el método simple más importante, debido a que está directamente relacionado con el reconocimiento del agente infeccioso por parte del sistema inmunológico del ave. Véase **cuadro 18.7**.

### *Vacunación*

Se aplican bacterinas oleosas o en hidróxido de aluminio contra *Salmonella enteritidis*. La edad a aplicar la primera dosis podría estar entre las ocho y nueve semanas de edad, con una segunda dosis a

**Cuadro 18.7 Principales diferencias entre fagotipificación y serotipificación de *Salmonella* sp**

| Fagotipo | Serotipo |
|---|---|
| - Herramienta utilizada para la descripción de la distribución de un determinado agente infeccioso dentro de una población.<br>- Existen más de 30 fagotipos de *Salmonella enteritidis*. También, hay cientos de fagotipos 4, los cuales guardan diferencias significativas entre ellos, relacionadas con virulencia, invasividad, tolerancia y supervivencia en el medio ambiente de granjas.<br>- El fagotipo de una *Salmonella enteritidis* es variable, inestable y reversible, estando mediado por plásmidos.<br>- El uso de fagotipo en los programas de vacunación contra *Salmonella enteritidis* es engañoso debido a que no está correlacionado con las proteínas antigénicas responsables de la generación de respuesta inmune y protección después de la vacunación.<br>- Una buena bacteria contra *Salmonella enteritidis* debe proveer protección cruzada fuerte y de larga duración para todas las cepas de esta bacteria independientemente del fagotipo.<br>- La tipificación por fagos se realiza con cultivos vivos de *Salmonella* sp, para hacer posible el reconocimiento de receptores específicos a esos bacteriófagos presentes en la superficie de *Salmonella* sp. Estos receptores de superficie cambian de manera natural o mediante la adquisición de material genético, haciendo de este sistema de clasificación inestable y débil. | - Relacionados con la respuesta inmune específica, siendo una medida relativa de protección.<br>- Los programas de vacunación deben basarse en la correlación de serotipos y antígenos.<br>- El serotipo es constante y confiable, está definido por antígenos específicos situados en la membrana externa de la pared de la célula bacteriana que son inmunogénicos, responsables de la respuesta inmune de un animal y de la protección resultante proporcionada por la vacunación.<br>- Un serotipo de *Salmonella enteritidis* protege contra el desafío con cepas homólogas y heterólogas del mismo serotipo (independientemente del fagotipo) y también genera protección cruzada contra cepas del mismo serogrupo D (incluyendo *Salmonella gallinarum* y *Salmonella pullorum*) y otros serogrupos. |

las 15 semanas, por vía subcutánea. De cualquier manera, la edad a vacunar debe ser propia de cada granja, de acuerdo con la existencia o no de exposición.

Las aves vacunadas con el uso de antígeno K polivalente, deben resultar con una positividad de 90% a los 14 días. Una buena vacuna y vacunación protegen además contra infecciones por *Salmonella gallinarum* hasta en 70%.

### Aplicación de vacunas vivas atenuadas

Existe la posibilidad de utilizar vacunas vivas atenuadas (por ejemplo la cepa R9). Para ello es obligatorio adoptar un manual de procedimientos regional contra la salmonelosis aviar. La cepa R9 es una variante rugosa de *S. gallinarum* que en algunos países del mundo se ha utilizado con mucho éxito, asociándola a programas estrictos de bioseguridad, ya que la protección dura un año, aunque más comúnmente sólo de 5-7 meses.

La vacunación de gallinas en plena postura causa una leve y temporal baja en la producción, y la vacunación durante una infección creciente puede precipitar la muerte de las aves ya infectadas, por ello quizá sería conveniente, antes de aplicar la vacuna, tratarlas con antibióticos y cinco días después de finalizado dicho tratamiento, aplicarla.

Es importante señalar que a pesar de usar vacunas vivas atenuadas no debe suspenderse la aplicación de bacterinas oleosas contra *S. enteritidis*.

Las salmonelas, en especial *S. enteritidis* y *S. typhimurium* tienen gran importancia para la salud pública por ser reconocidas zoonosis. También en esta categoría está *S. gallinarum* y *S. pullorum* aunque tienen una patogenicidad menor en el hombre. Estas bacterias pueden inducir en las aves y en el hombre estados infecciosos crónicos o agudos. La industria avícola ha gastado grandes recursos para mantener sus parvadas libres de estas bacterias. No obstante a menudo se presentan las reinfecciones de la parvada por múltiples vectores y aun por los insumos (*v.gr.*, harina de pescado o carne). La principal forma de controlar esta enfermedad es con la eliminación de animales positivos y la introducción de parvadas libres de la enfermedad y programas exigentes de bioseguridad. No obstante, en la actualidad se reconoce el valor de establecer programas de vacunación para evitar el ingreso de esta enfermedad, reducir la mortalidad y abatir la eliminación fecal de estas bacterias durante todo el periodo de postura. La vacunación ha reducido la presentación de casos de salmonelosis en el hombre en países que usan con frecuencia la vacunación como en el Reino Unido.

Existen vacunas de *S. enteritidis* y/o *S. typhimurium* inactivadas que ofrecen excelente protección porque generan títulos de anticuerpos hasta por un año. Existen también vacunas con salmonelas vivas modificadas para hacerlas menos virulentas y se están desarrollando vacunas multivalentes con los serotipos dichos más otros de los grupos B y C. La aplicación es por inyección subcutánea y ofrecen protección contra *S. gallinarum* y *S. pullorum*. Las ventajas de la vacunación son:

- Evitan infección y reinfección por vectores.
- Impiden infección por alimento contaminado.
- No permiten la diseminación de una infección latente en la parvada.

- Evitan la diseminación de la infección en las incubadoras al vacunar a las progenitoras. El pollito es muy susceptible a la infección durante la primera semana de edad.
- Disminuyen el potencial de huevo y carne contaminados con Salmonella sp.

## ❑ Micoplasmosis

La micoplasmosis aviar producida por *Mycoplasma gallisepticum* (MG) y *Mycoplasma synoviae* (MS) es todavía una de las enfermedades más difíciles de resolver en la avicultura mundial. Las pérdidas económicas producidas por estos agentes por bajas en la producción, gastos en medicamentos, vacunas, decomisos de canales, etc., hacen necesaria la aplicación de medidas de bioseguridad y de monitoreos rutinarios de las granjas avícolas con la finalidad de impedir la contaminación de lotes libres. Es un problema el que las aves de mayor edad que ya generaron cierta inmunidad, actúan como reservorios y transmisores de la enfermedad tanto para las aves jóvenes que ingresan a la granja, como para las aves de la misma granja, todo lo cual confiere a la vacunación un lugar importante en la prevención y control de la micoplasmosis a nivel mundial.

Existen numerosas bacterinas de emulsión oleosa tanto para MG como para MS disponibles en el mercado internacional con las cuales realizaron evaluaciones sobre la disminución en la postura, lesiones en sacos aéreos y la transmisión vertical. Sin embargo, estas vacunas no previenen las infecciones con cepas de campo y no son útiles para programas de erradicación. Por otra parte son costosas y requieren un manejo individual de las aves. Entre sus ventajas se encuentran que reducen la transmisión vertical.

En la década de 1970 fue introducida una cepa de MG designada como "cepa F", la cual protege contra la aerosaculitis inducida por el MG, sin embargo esta cepa no bloquea la infección traqueal, además de producir una ligera infección que disminuye los parámetros productivos de las aves. En los siguientes años se desarrollaron las cepas vacunales '6/85' y 'ts-11', las cuales demostraron ser más seguras que la cepa F, las cuales causan una ligera infección en las aves, pero con la ventaja de no diseminarla entre la parvada, ambas cepas no afectan los niveles de producción de huevo asociados a las infecciones por MG. La cepa F presenta algunas ventajas sobre las otras, tales como:

- Amplia diseminación horizontal con una moderada a baja virulencia.
- Fácil aplicación (ocular, intranasal, en aerosol o en el agua de bebida).
- Previene pérdidas en la producción de huevos y disminuye de manera considerable la transmisión vertical.
- Las aves vacunadas son portadoras de por vida sin requerir revacunaciones.

Lamentablemente también presenta desventajas en su aplicación:

- Muy virulenta para pavos o pollos pesados.
- Pueden producirse lesiones en sacos aéreos al combinarse con vacunas vivas virales.
- Su activa transmisión horizontal puede ocasionar la infección de lotes de aves cercanos.
- Producen reacciones serológicas positivas que dificultan el monitoreo en planes de control.

La cepa mutante termosensible ts-11 y la 6/85 tienen las siguientes ventajas sobre la cepa F:

- Son prácticamente avirulentas.
- Pueden ser utilizadas en pavitos, pollos pesados o reproductoras.
- Se diseminan muy poco o no lo hacen en forma horizontal.
- Generan reacciones serológicas pobres o nulas.
- Disminuyen las lesiones ocasionadas por cepas de campo.

La principal desventaja de estas vacunas es su susceptibilidad a los antibióticos más usados en la industria avícola. Esto se agrava cuando existen situaciones de infecciones mixtas con MS, bastante común en ponedoras comerciales.

Desde hace algunos años se están realizando en Australia ensayos con una cepa termosensible de MS conocida como MS-H. Dicha cepa vacunal se obtuvo a partir de la mutagénesis inducida a una cepa de campo mediante la aplicación de NTG (N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina).

Dentro de los resultados pueden mencionarse:

- Se ha obtenido hasta un 87% de protección contra cepas de campo (sin observar lesiones en sacos aéreos).
- El grado de protección es directamente proporcional al título de micoplasmas en la vacuna.
- Relación directa entre el grado de aglutinación y el porcentaje de protección.
- Es necesario de 2-3 semanas entre la vacunación y la exposición a cepas de campo para conferir una adecuada inmunidad.
- A dosis muy altas hasta 10 veces las vacunales no se observaron lesiones en los sacos aéreos cuando se administraron dosis 10 veces mayores a lo normal.
- No se observan efectos adversos al combinar al clon MS-H con la vacuna ts-11 de MG, vacuna de bronquitis y de laringotraqueítis infecciosa.
- Se da una transmisión horizontal de la cepa MS-H en pollos en contacto directo a las dos semanas posvacunación.
- Se da una persistencia de hasta 55 semanas después de la vacunación.
- Fueron necesarias de 16 a 20 semanas para lograr el 100% de aves seropositivas.
- Nueve cepas sobre 50 aisladas en los lotes vacunados mostraron un fenotipo no sensible a la temperatura.

## ❑ Encefalomielitis aviar

Es una infección generada por un picornavirus y de prevalencia en todo el mundo. La encefalomielitis aviar se disemina de manera vertical y horizontal. Cuando las aves afectadas están dentro de la primera o segunda semana de edad la manifestación primaria es como si estuvieran sedadas, presentan parálisis progresiva y los dedos de las patas adoptan una posición similar a las manos de un pianista, abiertos a ambos lados del ave y está con el pico en el piso. Hay un temblor de cabeza y cuello característicos. En adultos a veces sólo se percibe una caída en la producción de huevo y hay ceguera por cataratas.

*Vacunación*

Las aves son vacunadas desde la semana 10 de edad hasta cuatro semanas antes de iniciar la postura. La vacuna usada debe congelarse y contiene virus de la encefalomielitis aviar cepa 1143-Calnek. En la actualidad pueden encontrarse en el mercado liofilizadas, en combinación con viruela o sin combinar. La administración es vía el agua de bebida, por gota en el ojo o por punción, en la membrana del ala. Entre los 7-10 días después de la vacunación deben examinarse las reacciones en algunas aves, así como observar uno o dos nódulos en el lugar de inoculación. En la mayoría de los casos las costras desaparecen 2-3 semanas después de la vacunación. Vacunar sólo aves sanas, aunque todas las aves susceptibles deben ser vacunadas al mismo tiempo.

## ❑ Tenosinovitis aviar

Es una infección de los tendones, las membranas sinoviales, articulaciones y el corazón causada por un reovirus. Es evidente el rendimiento escaso de las aves en las variables productivas y en la calidad de las canales. La caída de la producción de huevo también es muy notoria. En todos los casos se mueven con dificultad o no tienen movimiento. Es una enfermedad de alta morbilidad y baja mortalidad. Las articulaciones están claramente inflamadas, en particular en las patas.

*Vacunación*

Es recomendable la vacunación durante la primera semana de edad. La cepa es adaptada a cultivos de tejidos-liofilizada; por ejemplo la cepa U Conn 1133. La aplicación es intramuscular o subcutánea.

## ❑ Anemia infecciosa aviar

Es una infección causada por un circovirus caracterizada por inducir una anemia aplásica, atrofia del timo, bazo y de la bolsa de Fabricio. Hay hipoplasia de la médula ósea, lo que resulta en una inmunodepresión severa. Por ello es común la asociación con otras enfermedades bacterianas y micóticas, una de las más comunes es dermatitis gangrenosa. Este problema suele presentarse en aves de 3-9 semanas de edad y la mortalidad llega al 15%.

*Vacunación*

Es recomendable vacunar a animales que serán progenitoras (productoras de huevo fértil) y a productoras de huevo para plato en zonas endémicas. Con ello, los pollitos logran una buena inmunidad por vacunación de las madres. Se usa una vacuna liofilizada, por ejemplo de la cepa CUX-1, y la administración es vía el agua de bebida.

## ❑ Coriza infecciosa

Esta enfermedad es causada por *Actinobacillus pleuroneumoniae*, una bacteria gramnegativa, pleomórfica no móvil. Puede presentarse en su forma aguda o subaguda y se caracteriza por secretar mucosa-mucopurulenta ocular y nasal, estornudo, inflamación de los senos infraorbitarios de la cara y cabeza en general.

### *Vacunación*

Es más común vacunar aves adultas productoras de huevo y progenitoras. Se utiliza una vacuna oleosa con los serotipos A (cepa W), B y C (cepa Modesto) de *Actinobacillus pleuroneumoniae*. Su aplicación es subcutánea o IM.

## ❑ Síndrome de caída de producción de huevo

Es una infección generada por adenovirus que afecta los órganos reproductivos de las aves en postura principalmente. Se debe sospechar de esta enfermedad si existe una combinación de cascarones muy delgados-colapsados o bien huevos sin cascarón, y una caída importante en la producción de huevo en aves que no presentan ningún otro signo aparente. Puede haber también pigmentación de los cascarones.

### *Vacunación*

Se aconseja vacunar a las aves mucho antes del inicio de postura. Se usa una emulsión con la cepa 127 Mc Ferran y la aplicación es por vía subcutánea o intramuscular.

## ❑ Influenza aviar

Es una enfermedad viral que afecta a la mayoría de las aves domésticas y silvestres y es causada por un ortomixovirus tipo A. Se manifiesta clínicamente desde una forma leve que puede o no ser diagnosticada de manera correcta, hasta una forma altamente patógena con elevada mortalidad y dramática caída de la producción de huevo. Existen alrededor de 15 variantes del virus clasificadas como HA o H (depende de la hemaglutinina) y 9 variantes dadas por la neuroaminidasa (denominadas Na o N), esto genera múltiples combinaciones de serotipos (más de 130). La enfermedad se clasifica como producida por cepas de baja patogenicidad y de elevada patogenicidad, como en el caso de los serotipos H5 y H7.

Este tipo de virus tiene una gran capacidad para mutar y pasar de una cepa poco patógena a una que genere grandes tasas de mortalidad. Los reservorios naturales son los patos y gansos, y las gallinas y pavos, así como el hombre, son hospedadores aberrantes, pero pueden convertirse en hospedadores y portadores naturales.

*Vacunación*

Por lo general se recurre a programas de bioseguridad coordinados por las autoridades sanitarias del país o región en la que se encuentre la explotación. No debe usarse la vacuna en condiciones de brote. Se recomienda eliminar los focos o brotes con medidas drásticas como la eliminación de las aves enfermas y su incineración. Sin embargo, si las autoridades sanitarias del área consideran que el brote se extiende y no se ha logrado controlar, es factible pensar en la vacunación en un radio de al menos 50 km y realizar un acordonamiento del área con medidas de desinfección y bioseguridad estrictas. Al mismo tiempo, debe mantenerse en torno al foco primario una vigilancia epidemiológica constante. De acuerdo con la FAO/OIE/WHO, aparte de las medidas anteriores, deben vacunarse a todas las aves comerciales en países gravemente afectados para evitar la diseminación y el temido "pase" al hombre.

Las nuevas cepas de influenza aviar han causado pandemias en el hombre, el resultado fue la muerte de un total de 4.5 millones de personas en 1956-1957 y 1967-1968. Para evitar la diseminación de esta enfermedad se ha postulado instrumentar apoyos económicos internacionales y para vacunar se han desarrollado productos inactivados, vacunas recombinantes vivas y emulsiones inactivadas que inducen una buena respuesta humoral, aunque ninguna desarrolla inmunidad tisular. La aplicación es subcutánea y en áreas endémicas deben realizarse seroperfiles para detectar cada cuándo revacunar. Las vacunas inactivadas inducen buena respuesta humoral, evitan mortalidad pero tienen un costo elevado.

Las vacunas recombinantes, utilizando el determinante antigénico HA en virus de viruela aviar son muy eficaces en animales que no tienen anticuerpos contra el virus de la viruela aviar pero su respuesta humoral es de corta duración.

Las vacunas inactivadas y con base oleosa reducen la mortalidad, bloquean la caída en la producción de huevo y evitan la liberación de virus de aves portadoras. Ofrecen una protección mayor que las vacunas recombinantes, incluso a aves que ya tienen anticuerpos.

Se comenta que China ha desarrollado una vacuna que evita la diseminación del virus de influenza aviar cepa H5N1 entre las aves y su bloqueo por completo a mamíferos, incluyendo el hombre. Se ha postulado que la eficacia de esta vacuna es del 100%. Aún no se cuenta con más datos.

## ❑ Leucosis linfoide

Es una enfermedad característica de aves adultas; sin embargo, hay un aumento en su incidencia en pavos y gallos de pelea. El virus de la leucosis linfoide puede inducir respuestas en la sangre, el hueso y la linfa; no obstante, la forma de tumor linfoide es la más común. La transmisión es a través de las heces, parásitos hematófagos, por el hombre durante la vacunación (por ejemplo contra viruela aviar) y de manera vertical en el huevo.

Es típico la presencia de tumores linfoides, en particular en hígado y bazo a causa de la enfermedad. Los tumores pueden afectar también otras vísceras como los ovarios y pulmones. Las aves afectadas pueden morir sin mostrar signos aparentes, pero es más frecuente que la enfermedad se

manifieste en forma crónica, y hay caída en el consumo de alimento, emaciación y pérdida del apetito. Los animales clínicamente afectados mueren invariablemente.

Las pérdidas por esta enfermedad se acentúan cuando se presenta al inicio de la postura, pero continúan durante todo el ciclo o todo el tiempo que se mantenga la parvada afectada y llegan a presentar 20% de mortalidad. El diagnóstico está basado en los hallazgos patológicos y la historia clínica de la parvada. Es difícil distinguir a esta enfermedad de la forma visceral de Marek.

No hay tratamiento para esta enfermedad. No es posible evitarla por completo, pero se puede recurrir a ciertos pasos y procedimientos para evitarla:

- Tratar de trabajar con líneas de ave resistentes a esta enfermedad.
- Separar las diferentes etapas de desarrollo y no mezclar aves de diferente edad, en especial después de las seis semanas de edad.
- Extremar las medidas de desinfección y bioseguridad en la incubadora.
- Controlar parásitos hematófagos.
- Se ha dicho que al limitar el estrés y optimizar la nutrición las aves se hacen menos susceptibles.

## ❑ Inmunoglobulinas específicas contra los agentes causantes del síndrome del hidropericardio

**Introducción**

A inicios de 1989 se presentaron en México brotes diagnosticados como hepatitis con cuerpos de inclusión (HCI), los brotes generalmente se presentaron en pollo de engorda de tres a siete semanas de edad con una duración aproximada de dos semanas, entre los hallazgos encontrados en la necropsia se pueden mencionar: atrofia marcada del timo, hepatomegalia y palidez del hígado con aspecto de parches amarillentos, hidropericardio, palidez de la médula ósea, daños renales y edema pulmonar; estas descripciones coincidían con las reportadas por otros países como Australia, Nueva Zelanda, Pakistán, Chile y Perú, debido a que se demostró la ausencia del virus de la infección de la bolsa de Fabricio (IBF) o algún otro agente inmunodepresor conocido en casos analizados y que la mortalidad observada era mucho mayor a la reportada anteriormente; a esta enfermedad se le signó el nombre de "síndrome del hidropericardio" (SHP).

**Etiología**

Aún no está definido en una forma clara la etiología del SHP, hasta el momento existen dos hipótesis:

1. Los brotes son causados por un adenovirus altamente patogénico del serotipo ocho y que pertenece al subtipo E y propone la vacunación en reproductoras con un virus vivo antes del inicio de la producción como un sistema para evitar la transmisión vertical y por ende los brotes en el pollo de engorda.
2. Se da una asociación de dos virus, un adenovirus del grupo uno que puede ser de distintos serotipos según el país o región y otro agente viral que no ha sido identificado pero que en

apariencia es un virus ARN muy pequeño que crece adecuadamente en el embrión de pollo y en cultivo de células hepáticas de embrión de pollo. Esta hipótesis está sustentada en:

- Se han probado cultivo de virus (supuestamente adenovirus) provenientes de brotes de campo de SHP que no han sido inhibidos por la 5-bromodesoxiuridina que es un inhibidor de virus con ácido desoxirribonucleico (ADN) como el del adenovirus; el crecimiento del adenovirus es inhibido, pero sigue manifestándose el crecimiento de otro virus, aparentemente con ácido ribonucleico.
- El efecto citopático descrito en cultivos infectados no corresponde en su totalidad al descrito para los adenovirus.
- La única relación antigénica demostrada ha sido hacia un adenovirus del grupo uno, lo que parece indicar que el otro agente viral no ha sido descrito con anterioridad.
- Se ha reproducido la enfermedad en aves de un día y de cuatro semanas de edad. La reproducción en aves de un día es logrado inclusive con la administración oral obteniéndose un 100% de mortalidad, lo que no ha sido descrito para ningún adenovirus reportado hasta ahora.
- La reproducción de la enfermedad ha sido con el sobrenadante de la ultracentrifugación de un adenovirus al ser inoculado junto con un adenovirus conocido (estándar) del serotipo 11.
- Se ha logrado la protección en aves vacunadas con un homogeneizado formalinizado libre de adenovirus. Al presente se continúa trabajando en la identificación y caracterización del agente viral y definir su rol en los brotes del SHP.
- Se ha descrito la presencia de un virus desnudo de 37-45 nm de diámetro en microscopia electrónica realizada en cultivos, en los cuales el adenovirus fue inhibido con un antisuero hacia el mismo.

**Transmisión**

Los adenovirus aviares se transmiten en forma horizontal y vertical. En este punto los investigadores que sustentan la hipótesis del adenovirus como agente viral del SHP consideran a la transmisión vertical como lo más importante e incluso reportan que los brotes en pollo estuvieron precedidos de problemas respiratorios en reproductoras. Las experiencias en México indican que si bien desconocemos el impacto de la transmisión vertical, la transmisión horizontal ha sido más importante debido al comportamiento regional de la enfermedad. Afecta a determinadas áreas de producción avícola y es común la reincidencia de brotes en granjas que sufrieron brotes. Más aún, la progenie de las mismas reproductoras situadas en dos áreas distintas, una endémica para el SHP y otra en donde registraron brotes, el comportamiento fue de acuerdo con la presencia de la enfermedad en la zona. Estos hallazgos también concuerdan con algunas investigaciones llevadas a cabo en otros países. También está reportado que la desinfección rigurosa ayuda a disminuir el problema.

**Patogenicidad**

Está demostrada la capacidad de inóculos de suspensiones de hígado provenientes de campo, así como de cultivo de tejidos infectados con dichos inóculos para reproducir el cuadro de SHP.

La reproducción se ha logrado en aves inoculadas por vía oral o parenteral tanto en aves ligeras libres de patógenos específicos (LPE) como en pollo de engorda. La mortalidad obtenida fue del 100% en aves LPE de un día de edad tanto en aquellas que recibieron el inóculo por vía oral como las infectadas por vía parenteral. Aparentemente se observa una resistencia de las aves en la reproducción del cuadro a medida que se incrementa la edad de las aves o si disminuye la tasa de crecimiento.

**Signología**

Un bajo porcentaje de aves se observa afectado mostrando tristeza, anorexia, pluma erizada, marcada palidez de la cresta y barbillas y en ocasiones diarrea verdosa. Todas las aves que presentan signos clínicos terminan por morir.

**Lesiones macroscópicas**

Las principales lesiones macroscópicas son:

i. Distensión del saco pericárdico con abundante fluido seroso amarillento
ii. Aumento de volumen del hígado que se observa con parches amarillentos o color rojizo oscuro
iii. Congestión y edema pulmonar con la presencia de exudado seroso en la cavidad torácica
iv. Esplenomegalia
v. Atrofia del timo y en ocasiones en la bolsa de Fabricio
vi. Médula ósea pálida (ocasional)
vii. Grave lesión renal con los riñones congestionados, pálidos y con acumulación de uratos
viii. Hemorragias musculares y en los testículos

**Lesiones microscópicas**

Se observa disociación de los sinusoides y cordones hepáticos, vacuolización de hepatocitos, degeneración grasa y presencia de cuerpos de inclusión eosinofílicos y basofílicos intranucleares característicos de adenovirus.

También se ha observado atrofia de la bolsa de Fabricio y del timo con pérdida linfocitaria difusa. En el riñón se ha reportado degeneración tubular parenquimatosa. Por último se ha observado edema pulmonar con infiltración de células mononucleares.

**Diagnóstico**

Cuadros clínicos que muestran una elevada mortalidad en presencia de lesiones descritas son sugestivos del problema del SHP. La histopatología y el aislamiento viral pueden emplearse para confirmar la presencia de un adenovirus. Las aves que sobreviven desarrollan anticuerpos detectables hacia adenovirus del grupo uno serotipo cuatro. Se ha desarrollado una prueba de microvirus suero neutralización específica para el SHP que ayuda a confirmar el diagnóstico. Algunos resultados de observaciones de campo y de laboratorio que muestran la elevación de los anticuerpos después de la exposición de las aves al brote del SHP han sido publicados.

**Prevención y control**

Es recomendable extremar las condiciones de limpieza, desinfección y bioseguridad en áreas donde los brotes de SHP sean enzoóticos y en granjas que hayan tenido problemas.

Hay reportes de que el uso de desinfectantes iodóforos han dado buenos resultados en la disminución de los problemas. Han sido empleadas dos alternativas para inducir la protección en las aves: una a base de homogenizados de hígados de aves muertas a causa del SHP e inactivados con formalina.

Esta alternativa ha mostrado resultados variables en campo, y es probable que sea por falta de estandarización de la capacidad inmunogénica (cantidad de virus incluida) en cada lote de producción. Otra alternativa ha sido el empleo de vacunas con antígeno producido a partir de FAA de embrión de pollo o cultivos celulares.

## ❑ Inmunidad pasiva contra el síndrome del hidropericardio en el pollo de engorda

Existen dos formas de protección contra agentes infecciosos en los animales: pueden ser expuestos a antígenos derivados de un agente infeccioso para estimular una reacción inmunitaria protectora o bien administrarles un anticuerpo preformado que haya sido obtenido de algún sujeto inmune. La primera forma se logra por medio de vacunas que pueden ser de diferentes clases: virus o bacterias vivas liofilizadas, virus o bacterias muertas en emulsiones oleosas, y de reciente creación vacunas clonadas y recombinantes. Cada una de ellas presentan ventajas y desventajas en cuanto a protección, respuesta inmune y duración de la protección. Además, en algunos casos se presentan lesiones no deseadas en el huésped a causa del virus vacunal.

La segunda forma de protección también llamada inmunidad pasiva, involucra la transmisión de anticuerpos específicos contra agentes infecciosos a un huésped.

Es usual que a nivel de investigación, los anticuerpos sean elaborados principalmente en mamíferos y en menor frecuencia en aves. Los tipos de anticuerpos elaborados son monoclonales y policlonales en mamíferos y policlonales en aves.

En el caso de las aves, el pollo es la única especie de la cual se obtienen anticuerpos en forma más accesible y altamente definidos. El principal anticuerpo sérico presente en el pollo es la IgG, que se transporta al huevo igual que la transferencia de la IgG de mamíferos a través de la placenta. En el huevo la IgG está presente en mayor concentración en la yema, aunque se hallan pequeñas cantidades en la clara; y aun sus cantidades son mayores en la yema que en el suero de la gallina.

Para darse una idea de la cantidad de anticuerpos elaborados en gallina se da el siguiente ejemplo: una ponedora produce alrededor de cinco a seis huevos por semana con un volumen de yema de cerca de 15 ml, por lo tanto, en una semana una gallina produce anticuerpos en yema equivalente a 90-100 ml de suero o 180-200 ml de sangre completa. Esto podría compararse con los 20 ml de sangre completa que otorga un conejo inmunizado por semana. Es obvio que si se utilizan animales más grandes como caballos o vacas la cantidad de suero y de anticuerpos es mayor que en el huevo, pero es más costoso y más doloroso para los animales.

Entre sus ventajas los anticuerpos de yema de huevo de gallina son:

1. No fijan el complemento.
2. No se unen a la proteína A de *Staphylococcus aureus*.
3. No reaccionan con el factor reumatoide.
4. Debido a su diferencia filogenéticas con los anticuerpos de mamíferos, la IgG no muestra reacción cruzada con los anticuerpos de mamíferos.
5. Bajo costo de obtención.

En años recientes han sido empleados anticuerpos de yema de huevo (inmunoglobulinas) como herramientas de diagnóstico y terapia. Es así que su diferencia filogenética es aprovechada con las inmunoglobulinas de mamíferos, las Ig han presentado varias ventajas cuando se han usado en inmunodiagnóstico. Por ejemplo, las Ig de yema se han empleado para detectar varios virus mediante las técnicas de ELISA, inmunodifusión, inmunofluorescencia y fijación de complemento. Dado su bajo punto isoeléctrico, comparado con la Ig de humanos, se emplean en ensayos de electroforesis para la cuantificación de inmunoglobulinas en suero de varios animales.

En cuanto a su aplicación terapéutica, las Ig se han empleado como inmunoterapia en diferentes campos de la ciencia, por ejemplo la administración de inmunoglobulinas de yema de huevo por vía oral ha prevenido infecciones por rotavirus en ratones, bovinos y cerdos entre otros.

Existe evidencia bibliográfica en la cual está demostrado el efecto terapéutico de las inmunoglobulinas de pollo, administradas por vía oral en el tratamiento de infecciones producidas por *E.coli* en terneras recién nacidas. Los resultados observados fueron: ganancia en peso y disminución de las diarreas. Asimismo han sido empleadas como antivenenos contra víboras y escorpiones, las cuales pueden inyectarse para neutralizar las toxinas sin riesgo de las reacciones anafilácticas comunes encontradas con los antivenenos elaborados en caballo.

Una aplicación más ha sido para prevenir la caries en humanos provocada por *Streptococcus mutans*.

La industria farmacéutica en los últimos años ha estado encaminada a la investigación de otras alternativas como es el uso de inmunoglobulinas o también llamada inmunidad pasiva. Mediante el empleo de este tipo de inmunidad los resultados obtenidos son buenos en el tratamiento de algunas enfermedades ocasionadas por *E.coli* en aves, pavos, cerdos, así como el cólera porcino. También existen reportes del empleo de inmunoglobulinas obtenidas a partir de yema de huevo como tratamiento de algunas enfermedades de niños, infecciones diarreicas en cerdos y en otras especies.

Con la introducción de inmunoglobulinas específicas para los agentes causales del SHP se cuenta ahora con otra herramienta para el tratamiento de brotes del SHP.

**¿Por qué puede fallar la vacunación?**

Si se ha decidido aplicar un esquema de vacunación debe tener cuidado de optimizar el procedimiento para justificar los costos tanto directos como por las reacciones que a menudo generan estas vacunaciones en la parvada ya sea sistémicamente o en el sitio de inyección.

Si la enfermedad no es prevalente en el área, quizá sea mejor no vacunar dadas las reacciones que pueden generarse, lo que impactaría en la relación costo-beneficio. Se considera falla en la vacunación cuando después de haber llevado a cabo la acción, las aves no desarrollan inmunidad (títulos de anticuerpos) adecuada para protegerlas de un brote de la enfermedad en cuestión. Es muy frecuente culpar a la vacuna, es decir al producto en sí, pero existen muchas otras razones que habrá que ponderar:

- Los niveles elevados de anticuerpos en los pollitos pueden interferir con las vacunas vivas, reduciendo así la respuesta inmune. Por ejemplo: si se tienen pollitos que provienen de progenitoras con altos niveles de anticuerpos contra la enfermedad de la bolsa de Fabricio, los pollitos tendrán niveles elevados de anticuerpos desde la incubadora y éstos les durarán varias semanas. Si se realiza la vacunación en presencia de estos anticuerpos parte del inóculo por ave será inactivado y se generará una respuesta vacunal mucho menor a la esperada.
- El estrés reduce la magnitud de la respuesta inmune. El estrés puede darse en forma de factores ambientales (temperatura, hacinamiento, humedad relativa, nutrición inadecuada, parasitismo) y la presencia de otras enfermedades. No debe vacunarse a las aves cuando estén experimentando alguna forma de estrés; es mejor esperar para lograr el propósito de la vacunación.
- Las vacunas vivas pueden ser inactivadas si se les maneja de manera inadecuada o se les administra mal. Registre el número de lote antes de vacunar y verifique la fecha de caducidad. Asegúrese que se hayan mantenido las condiciones de almacenaje que el fabricante sugiere. Una vez reconstituidas las vacunas deben aplicarse de inmediato. La vacuna de la bronquitis infecciosa pierde 50% de su potencia en 30-60 min en condiciones de calor.
- Es factible que la vacuna no tenga las cepas o serotipos necesarios para proteger a las aves de una región, así como lograr una vacunación homogénea y que los títulos de anticuerpos sean los adecuados; aun así puede presentarse un brote. Esto es común con la bronquitis infecciosa y con la enfermedad de la bolsa de Fabricio. La mayoría de las vacunas de bronquitis infecciosa incluyen a los serotipos Massachussets y Connecticut. Pero hay serotipos que no presentan una inmunidad cruzada completa como Florida, Arkansas y otros, por ello se pueden dar brotes de diversa magnitud o intensidad.
- Un sistema deficiente de distribución de la vacuna en el agua o en los aerosoles o con gotas de más de 220 micrones de diámetro; sin embargo, gotas muy grandes darán por resultado aves no inmunizadas y no siempre se logrará una transmisión horizontal de la inmunidad con las vacunas "vivas". Entonces existe la posibilidad de generar focos o brotes lentos, atípicos de larga duración. Por otro lado, las aves que no recibieron una dosis de una vacuna inactivada no estarán inmunizadas y no es posible la transmisión de tipo horizontal.
- En algunos casos es posible que las aves ya estén incubando un brote de alguna enfermedad al momento de la vacunación. La protección en este caso no es posible dado que es necesario un tiempo para lograr que la respuesta inmune haya generado suficientes anticuerpos protectores.

Después de una vacunación con virus-vivo, las inmunoglobulinas G, M y A son detectables por primera vez a los cuatro o cinco días y aún no se tienen concentraciones de anticuerpos que puedan proteger al ave. Por ejemplo para Newcastle los niveles máximos de anticuerpos se desarrollan entre los 14 y 21 días.

- Otra razón de falla es que las aves pueden estar inmunodeprimidas (baja respuesta celular y humoral) por una infección de la bolsa de Fabricio o por enfermedad de Marek o por consumo de alimento con cantidades elevadas de micotoxinas. En estas circunstancias la respuesta inmune es marginal y hay una respuesta colateral exagerada a la vacunación con morbilidad y mortalidad.
- La vacuna puede ser de mala calidad, con bajo título de microorganismos o contaminada. Esto es muy poco común pues es una industria con muchos controles de calidad y el veterinario debe pensar al último en esta posibilidad.

## ❑ Adyuvantes

El sistema inmunológico ha ido evolucionando para dar una protección contra microorganismos patógenos invasores, como bacterias, virus, parásitos y hongos. Es conocido el hecho de que se requiere de cierto grado de respuesta inmune primaria por el hospedador para que haya una eliminación exitosa de los agentes patógenos.

La eficacia de la vacunación tiene una relación directa con su habilidad para inducir la producción de anticuerpos. Mientras que la eliminación de patógenos extracelulares requiere la producción de anticuerpos por las células B, el control de patógenos intracelulares depende en especial de la destrucción de células infectadas del hospedador por células T citolíticas mediante una lisis mediada, o por la acción microbicida de macrófagos activados.

Cada uno de estos mecanismos efectores activados depende en gran medida de la ayuda de células T específicas de antígenos, los cuales primero deben ser activados en un tejido linfoide secundario (nódulos linfáticos y bazo).

La protección más efectiva contra una gran variedad de infecciones producidas por bacterias, virus o parásitos se obtiene por la producción de anticuerpos específicos de antígenos que realmente tengan la suficiente afinidad. Naturalmente, los linfocitos pueden producir memoria celular inmunitaria.

El descubrimiento de las sustancias conocidas como “adyuvantes” (del latín *adjuvare*: para ayudar) ha logrado incrementar los niveles de protección proporcionados por las vacunas. En 1925 fue reconocido por primera vez una variedad de sales que unidas al material antigénico podían inducir un aumento de la producción de anticuerpos y de la memoria de la respuesta inmune en los animales vacunados con esas mezcla; a pesar de que en la actualidad se reconocen una gran variedad de adyuvantes aún se desconocen los mecanismos de acción de muchos de ellos, incluso se les ha llegado a mencionar como los “pequeños secretos sucios” debido a que estas sustancias “contaminaban” las vacunas purificadas.

**Cuadro 18.8 Relación entre las aplicaciones de los adyuvantes y la relación eficiencia/seguridad**

| Adyuvantes | La eficiencia es más importante que la seguridad | | La seguridad es más importante que la eficiencia | |
|---|---|---|---|---|
| | Animales de laboratorio | Animales para la alimentación | Animales de compañía | Humanos |
| Freud | + | – | – | – |
| Emulsiones | + | + | (–) | – |
| Aceite/agua | | | | |
| Emulsiones | + | + | – | – |
| Agua/aceite | | | | |
| Materiales inertes | + | (+) | (+) | (–) |
| Compuestos de aluminio | + | + | + | + |
| Liposomas | + | + | (+) | (–) |
| Saponinas | + | (+) | (+) | (–) |
| DDA | + | (+) | (+) | (–) |
| NBP | + | (+) | (+) | (–) |

+: aplicado de rutina en productos comerciales; (+): no aplicados, pero se considera aplicable en función de su seguridad; –: no aplicado y considerado no aplicable por problemas de seguridad; (–): no aplicado y considerado no aplicable, excepto para fines muy específicos.

Los adyuvantes son una o más sustancias que incorporadas al antígeno o inyectados de manera simultánea con él, potencializan o hacen mayor la respuesta inmune, logrando con su empleo economía de antígeno y tiempo, así como un mayor nivel de anticuerpos específicos; ver **cuadro 18.8**.

Los adyuvantes considerados más poderosos hasta la fecha son las moléculas inmunoestimulatorias. Como ha sido mencionado, el principal objetivo de las vacunas es el generar títulos elevados de anticuerpos en las aves, siendo esto el único parámetro inmunológico medible disponible hasta el momento. Las sustancias inmunomoduladoras disponibles en la actualidad constituyen una familia heterogénea debido a la gran variación que presentan de origen, naturaleza química y actividad biológica. La respuesta inmune se regula por dos variables: localización y concentración del antígeno, dentro de los principales inmunomoduladores están los agentes inmunopotenciadores, a los cuales se les atribuyen dos funciones en general:

1. Estimulación de la resistencia no específica del huésped contra las enfermedades infecciosas y el cáncer.
2. Potenciación de la inmunogenicidad de las vacunas comerciales y para la producción de antisueros.

En la actualidad la síntesis de péptidos, la secuenciación de nucleótidos y la ingeniería genética han dado origen al surgimiento de una nueva generación de adyuvantes, sin embargo la utilización exitosa de estas nuevas tecnologías requiere de mucha investigación para que estas sustancias inmunopotenciadoras además de ser eficaces en la estimulación de la respuesta inmune se encuentren desprovistas de propiedades biológicas adversas.

Debido a la gran diversidad de los adyuvantes existen diversas teorías que explican sus mecanismos de acción.

Al aplicar la vacuna con él o los adyuvantes, el antígeno libre difunde con rapidez desde los tejidos locales que rodean el sitio de inoculación, es una de sus principales funciones el crear un reservorio o depósito del antígeno de larga duración.

En general, los adyuvantes activan o estimulan a los macrófagos; al ser activados éstos estimulan la respuesta inmune por un incremento de la cantidad de antígeno expresado en la membrana celular y de la eficiencia de su presentación a los linfocitos. Los macrófagos también liberan factores solubles estimulantes, que amplifican la proliferación de los linfocitos y de quimiotaxis.

Algunos adyuvantes poseen la capacidad de actuar sólo sobre los linfocitos, en su mayoría éstas funcionan mejor si facilitan la liberación simultánea del antígeno y de sustancias inmunomoduladoras al tejido linfoide.

Muchos adyuvantes actúan al inducir una cascada de señales extra e intracelulares las cuales permiten la expresión de moléculas de señalización, lo cual explica el porqué la estimulación artificial o la provisión exógena de la citocinas y uniones moleculares membranales B7 de la familia de los ligandos CD40 que habilitan y mejoran la respuesta inmune durante la inmunización. Debido a que hay competencia de receptores, la adición de ligandos exógenos en forma de moléculas recombinantes habilitan las reacciones inmunes de modo similar o mejor que los adyuvantes tradicionales, cuando son administrados a dosis correctas y llegan a su sitio de acción, las citocinas, quimocinas y moléculas coestimulantes pueden actuar con precisión como instrumentos con efectos adversos mínimos.

Las investigaciones realizadas han demostrado que virtualmente todos los adyuvantes activan o estimulan los macrófagos, cuando son activados éstos estimulan la respuesta inmune por un incremento de la cantidad de antígeno expresado en la membrana celular y de la eficiencia de su presentación a los linfocitos. El macrófago también libera factores solubles estimulantes, que amplifican la proliferación de los linfocitos. Por otro lado, algunos adyuvantes poseen la capacidad de actuar en específico sobre los linfocitos; pero, en general, éstos funcionan mejor si facilitan la liberación simultánea del antígeno y de sustancias inmunomoduladoras al tejido linfoide.

Se han formulado vacunas que contienen adyuvantes con una estimulación concreta, sin embargo, en la mayoría de los casos es necesaria la protección contra varios patógenos, lo cual requiere de respuestas inmunes diferentes; es así que la eficacia en la elección de una combinación antígeno-adyuvante, sea impredecible. Asimismo es indispensable conocer las propiedades fisicoquímicas de la formulación de las vacunas antes de realizar la vacunación, para poder realizar una predicción de la producción de anticuerpos así como de las posibles signologías que puedan presentarse.

Uno de los primeros adyuvantes utilizados fueron las sales de aluminio (hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio), las cuales se unen al antígeno e inducen un ligero granuloma que favorece la lenta eliminación del antígeno (estimulación antigénica más duradera) y la atracción de las células presentadoras por lo que aumentaba la capacidad de la respuesta inmune. El hidróxido de aluminio todavía es utilizado, en especial en vacunas para cerdos, sobre todo para antígenos altamente inmunogénicos, si bien inducen una fuerte respuesta inmune, pueden provocar riesgos y efectos no

deseados, es probable que sea a causa de su limitada biodegradabilidad y biocompatibilidad. Otras formas de adyuvantes, son la mezcla del antígeno en una emulsión de agua y aceites minerales, conocida como adyuvante incompleto de Freund (el adyuvante completo además está compuesto por *Mycobacterium* tuberculoso muerto). El efecto de este adyuvante es similar al anterior, induce una reacción inflamatoria con atracción de células presentadoras.

Dentro de los más recientes se pueden mencionar al carbómero, las saponinas (Quil A), aunque estas últimas, dado su carácter destructivo, no son utilizadas con frecuencia, los sulfolipopolisacáridos sintéticos con características hidrofóbicas, incorporados a una emulsión de escualeno en agua han sido validados con éxito en animales de laboratorio con antígenos proteicos y virales, y resultan, al menos, tan efectivos como los adyuvantes basados en aceite mineral, empleados hoy en día en diversas vacunas veterinarias.

Las propiedades inmunomoduladoras han sido demostradas en numerosos polisacáridos naturales y algunos derivados obtenidos por hidrólisis o modificación química. La actividad estimulante de la hematopoyesis y de la respuesta inmune humoral y celular es uno de los rasgos más significativos de los glucanos aislados de la pared celular de levaduras; la administración simultánea del glucano y un antígeno estimula la formación de anticuerpos específicos contra el antígeno en cuestión; prueba de ello es la estimulación por los glucanos de la respuesta humoral y mediada por células contra *Francisella tularensis* y *Pseudomonas pseudomallei*, está demostrado la estimulación de la síntesis de anticuerpos contra *Entamoeba histolytica* después de la administración del glucano y se ha reconocido el efecto adyuvante en *Leishmania major* y *Candida albicans*.

A nivel laboratorio se ha visto que la administración oral de un extracto de glucanos antes de la infección experimental con *Staphylococcus aureus*, incrementó en gran medida la resistencia a la infección sistémica con estos microorganismos, y los estudios toxicológicos revelaron que el producto era altamente tolerado. En algunos experimentos, la actividad del glucano resultó superior a la de adyuvantes más frecuentes. El efecto del glucano depende del modo de administración, y aunque este último puede ser realizado de manera repetida, el efecto estimulatorio suele ocurrir después de una inyección única.

Los hongos constituyen otra fuente valiosa de polisacáridos con actividad inmunomoduladora. En este sentido, el ejemplo más estudiado es el lentinan, un B (1-3) d-glucano con ramificaciones B(1-6) d-glucopiranósidas, aislado del hongo comestible *Lentinus edodes*, el cual es capaz de restablecer o aumentar la capacidad de respuesta del huésped a las citocinas u otros factores bioactivos intrínsecos mediante la estimulación de la maduración, diferenciación o proliferación, o ambas, de las células involucradas en los mecanismos de defensa del huésped.

El lentinan también incrementa la resistencia del huésped a varios tipos de infecciones bacterianas, virales y parasíticas, y su contribución a la restauración de la disfunción inmunológica ha sido demostrada en neoplasias. En la literatura médica existen referencias, además, de la actividad inmunomoduladora del esquizofilan, aislado del hongo *Schizophyllum commune* y de dos polisacáridos (AT-HW y AT-AL) de los cuerpos fructíferos de *Armillariella tabescens*, los que ejercen un efecto potenciador del sistema reticuloendotelial y de la actividad mitogénica, y su administración

está acompañada de un incremento en el número de células del exudado peritoneal y de la activación de los macrófagos. La activación del sistema del complemento (vías clásica y alternativa) por B(1-3) D-glucanos, presenta diferentes ultraestructuras y grado de ramificación aislados de la pared celular de hongos, ha sido demostrada con el empleo de suero y plasma humanos. Por otra parte, en estudios realizados tanto *in vitro* como *in vivo*, la fracción polisacarídica ha estimulado las funciones fagocíticas de los macrófagos murinos, las cuales dependen en gran medida del contenido de grupos sulfato en su estructura; también está comprobado que las propiedades inmunoestimulantes de numerosos preparados que se usan con frecuencia en la Medicina Oriental, son atribuibles a diferentes fracciones polisacarídicas presentes en su composición. Desde el punto de vista de la inmunización de especies de interés económico se han alcanzado resultados muy prometedores con el empleo de antígenos enlazados a polisacáridos, como el J-carragenano en aves y el sulfato de dextrano en el ganado. Durante los últimos años se han dado importantes pasos en la utilización de polisacáridos como adyuvantes inmunológicos. A modo de ejemplo podemos mencionar la formulación AdjuvaxTM (Alpha-Beta Technology, Worcester, MA, Estados Unidos), cuyo componente con actividad inmunomoduladora es un polisacárido de la clase de los glucanos, donde el antígeno se incorpora a la matriz polisacarídica con una breve retención; y el polímero acetilado de la manosa, registrado en el comercio como Acemannan (Carrington Labs. Inc., TX, Estados Unidos), que es empleado en la vacuna contra el virus de la enfermedad de Marek en las aves.

Dentro del universo microbiano, las algas microscópicas comprenden un grupo muy diverso de microorganismos fotosintetizadores de más de 30 000 especies, que se caracterizan por presentar una elevada velocidad de crecimiento y una gran eficiencia en el uso de la energía luminosa. Los efectos promotores de la salud humana atribuidos a las algas son conocidos desde tiempos inmemoriales, a causa de las antiguas experiencias en su uso por los aztecas y agrupaciones de África central. Estas acciones positivas sobre el estado fisiológico general del organismo se han relacionado con la activación de los mecanismos de protección inmunitaria inherentes a él por sustancias naturales de elevado potencial terapéutico, entre las cuales los polisacáridos adquieren un valor especial. Con la consideración de estos elementos, existe en la actualidad un gran interés por el estudio de la posible actividad inmunopotenciadora de las fracciones polisacarídicas de las microalgas (tanto intracelulares como exocelulares), pues la evaluación del efecto farmacológico de estas sustancias depende de manera primaria del establecimiento de condiciones definidas de cultivo. Al respecto, las propiedades inmunorreguladoras de ciertos extractos de *Chlorella* han sido atribuidas a su importante composición polisacárida y, por otra parte, se ha observado que la fracción polisacarídica intracelular de *Spirulina platensis* estimula la proliferación de los linfocitos T y las células NK, por lo cual podría resultar muy válido para la investigación sobre tumores. Por otro lado, en experimentos *in vitro* con leucocitos mononucleados de sangre periférica humana se ha demostrado un efecto estimulante de la síntesis de anticuerpos (inmunoglobulinas) de tres fracciones polisacarídicas del alga roja unicelular *Porphyridium cruentum*, sugestivo de una actividad moduladora sobre los linfocitos B, donde el mecanismo de dicha estimulación es aún desconocido.

El estudio de los productos naturales, incluidos polisacáridos de diversas fuentes, ofrece amplias perspectivas para la búsqueda de nuevas sustancias con actividad inmunopotenciadora, y desprovistas de propiedades biológicas adversas.

La mayoría de los adyuvantes se escogen de acuerdo con su habilidad de regular la liberación de antígenos pudiéndose incluir liposomas, quelatos y nano y micropartículas como vesículas de lípidos, polímeros, etc. Los denominados *immune stimulating complexes* más conocidos como ISCOMS, presentan una buena acción estimulante sin efectos secundarios, pero su utilización comercial es muy reducida. Por último, la asociación de antígenos vacunales, adyuvantes convencionales o no y algunas citocinas como la IL 2 o el interferón, son base de estudio por su potencial inmunoestimulante, es un punto importante de partida para el futuro de los adyuvantes.

El futuro de los adyuvantes puede categorizarse de acuerdo con su mecanismo, aunque más de una variedad de mecanismos puede estar en operación y no ser excluyente; una respuesta inmune normal ocurre en pasos, los cuales pudieran parecer un progreso limitado por varios factores, como la cantidad de antígeno, la duración de los estímulos, número de células presentadoras de antígenos presentes y la presencia o no de ciertas citocinas, entre otros.

Un adyuvante puede aumentar la respuesta inmune por influencia de algún estadio del complejo de cascada. La eliminación o neutralización de un patógeno requiere diferentes tipos de respuesta inmune, por lo que es imprescindible conocer las correlaciones inmunológicas de protección y el requerimiento para generar una respuesta profiláctica. Los avances en biología molecular permiten la identificación, habilitación y aislamiento de genes que codifican moléculas de importancia inmunorreguladora.

## Lecturas recomendadas

Alexander, D. Highly pathogenic avian influenza (fowl plague). In Chapter 2.1.14. Office of International Epizootics (OIE) Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines. 3rd ed. 1996; 155-160.

Alexander, D. Newcastle disease. In Chapter 2.1.15. Office of International Epizootics (OIE) Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines. 3rd ed. 1996; 161-169.

Alexander, D. J. and Parsons, G. Pathogenicity for Chickens of Avian Paramyxovirus Type 1 Isolates Obtained From Pigeons In Great Britain During 1983-85. Avian Pathology. (15) 1985; 487-493.

Alexander, D. J., Morris, H. T., Pollitt, W. J., Sharpe, C. E., Eckford, R. L., Sainsbury, R. M. Q., Mansley, L. M., Gough, R. E., and Parsons, G. Newcastle Disease Outbreaks in Domestic Fowl and Turkeys in Great Britain during 1997. Veterinary Record, 143(8). 1998; 209-212.

Alexander, D. J., Wilson, G. W. C., Russell, P. H., Lister, S. A., and Parsons, G. Newcastle Disease Outbreaks in Fowl in Great Britain during 1984. Veterinary Record (117) 1987; 429-434.

Alexander, D.J. Newcastle disease virus and other Avian Paramyxoviruses. In D. E. Swayne (Ed.), A Laboratory Manual for the Isolation and Identification of Avian Pathogens. Kennett Square, PA: The American Association of Avian Pathologists. 4th ed. 1998; 156-163.

Alexander, D.J. Newcastle disease and other avian Paramyxoviridae infections. In B.W. Calnek. Diseases of poultry. Ames: Iowa State University Press. 10th ed. 1997; 541-569.

Alexander, D.J., Manvell, R.J., Lowings, J.P., Frost, K.M., Collins, M.S., Russell, P.H. and Smith, J.E. Antigenic diversity and similarities detected in avian paramyxovirus type 1 (Newcastle disease virus) isolates using monoclonal antibodies. Avian Pathology. (26) 1997; 399-418.

Al-Shakshir RH, Regnier FE, White JL, Hem SL. Contribution of electrostatic and hydrofobic interactions to the adoption of proteins by aluminium-containing adjuvants. Vaccine. (13) 1995; 41-4.

Anonymous. Newcastle disease. In Chapter 2.1.15. International Animal Health Code. Paris: Office International des Epizootes 6th ed. 1992; 157-165.

Azuma I. Synthetic immunoadjuvants: application to nonspecific host stimulation and potentiation of vaccine immunogenicity. Vaccine. (10) 1992; 1000-6.

Barcos, L. O.; Gimeno, E. J.; Ibarra, O.; Leanes, L. F., and Schudel, A. A. Preventing and Dealing with Emergencies in South America. Revue Scientifique Et Technique De L Office International Des Epizooties. 18(1). 1999; 104-121.

Beard, C. W.; Villegas, P., and Glisson, J. R. Comparative Efficacy of the B-1 and VG/GA Vaccine Strains Against Velogenic Viscerotropic Newcastle Disease Virus in Chickens. Avian Diseases, 37(1). 1993; 222-225.

Bennejean, G., Guittet, M., Picault, J. P., Bouquet, J. F., Devaux, B., Gaudry, D., and Moreau, Y.Vaccination of one-day-old chicks against Newcastle disease using inactivated oil adjuvant vaccine and/or live vaccine. Avian Pathology (7). 1978; 15-27.

Bennet B, Check IJ, Olsen MR, Hunter RL. A comparison of comercially available adjuvants for use in research. J Immunol Methods (153) 1992; 31-40.

Bockma, B. Report of the Committee on Transmissible Diseases of Poultry and other Avian Species. In Proceedings of the United States Animal Health Association (USAHA). 1998; 638-639.

Brown, C., King, D. J., and Seal, B. S. Pathogenesis of Newcastle Disease in Chickens Experimentally Infected with Viruses of Different Virulence. Veterinary Pathology. (36) 1999; 125-132.

CEC. Council Directive 92/66/EEC of July 14, 1992; Official Journal of the European Communities. L260, 1.

Chihara G. Recent progress in immunopharmacology and therapeutic effects of polysaccharide. Develop Biol Stand (77). 1992; 191-7.

Clifton-Hadley FA, Breslin M, Venables LM, Sprigings KA, Cooles SW, Houghton S, Woodward MJ. A laboratory study of an inactivated bivalent iron restricted *Salmonella enterica* serovars *enteritidis* and *typhimurium* dual vaccine against *typhimurium* challenge in chickens. Veterinary Microbiology (89). 2002; 167-179.

Collins, M. S., Strong, I., and Alexander, D. J. Evaluation of the Molecular Basis of Pathogenicity of the Variant Newcastle Disease Viruses Termed "Pigeon PMV-1 Viruses". Archives of Virology. 134(3-4). 1994; 403-411.

Collins, M. S.; Franklin, S.; Strong, I.; Meulemans, G., and Alexander, D. J. Antigenic and phylogenetic studies on a variant Newcastle disease virus using anti-fusion protein monoclonal antibodies and partial sequencing of the fusion protein gene. Avian Pathology. 27(1). 1998; 90-96.

Di-Luzio NR. Immunopharmacology of glucan: A broad spectrum enhancer of host defense mechanisms. Trends Pharmacol Sci. 4. 1983; 344-7.

DiLuzio NR. Update on the immunomodulating activities of glucans. Springer Semin Immunopathol (8). 1985; 387-400.

Erickson, G. A., Mare, C. J., Gustafson, G. A., Proctor, S. J., Miller, L. D., and Carbrey, E. A. Interactions Between Viscerotropic Velogenic Newcastle Disease Virus and Pet Birds of Six Species I. Clinical and Serologic Responses, and Viral Excretion. Avian Diseases (21). 1997; 642-654.

Freund J. The mode of action of immunological adjuvants. Adv Tuberc Res (7). 1956; 130-48.

Furst PT. Spirulina. Hum Nature (60). 1978; 60-5.

Grupta RK, Relyveld EH, Lindblad BE, Bizzine B, Ben-Efraim S, Grupta CK. Adjuvants-a balance between toxicity and adjuvancicity. Vaccine. 11. 1993; 293-306.

Guerrero J, Gattas CR. Immunolomodulating substances: an overview. Rev Microbiol. 13(2). 1982; 110-5.

Haddad, E. E., Whitfill, C. E., Avakian, A. P., Clark, F. D., Van Zant, P. D., Link, D. B., and Wakenell, P. S. *In ovo* vaccination with a novel Newcastle disease vaccine in SPF and broiler embryos: Evaluation of safety and efficacy. Proceedings of the Forty-Eighth Western Poultry Disease Conference; Vancouver, Canada. 1999; 117.

Hanson, R. P. and Brandly, C. A. Identification of Vaccine Strains of Newcastle Disease Virus. Science (122). 1995; 156-157.

Hilgers LAT, Platenburg PLI, Luitjens A, Groenveld B, Dazelle T, Ferrari-Laloux M, et al. A novel nonmineral cil-based adjuvant. I. Efficacy of a synthetic sulfoli-popolysaccharide in a squalene-in water emulsion in laboratory animals. Vaccine (12). 1994; 653-60.

Johnson, D. C., Cooper, R. S., and Orsborn, J. S. Velogenic viscerotropic Newcastle disease virus isolated from mice. Avian Diseases. 1974; 18(3), 633-634.

Kiho T, Shiose Y, Nagai K, Ukai S. Polysaccharides in fungi. Antitumor and immunomodulating activities of two polysaccharides from the fruiting bodies of *Armilariella tabescens*. Chem Pharm Bull (40). 1992; 2110-4.

King, D. J. Avian paramyxovirus type 1 from pigeons: Isolate characterization and pathogenicity after chicken or embryo passage of selected isolates. Avian Diseases. 40(3). 1996; 707-714.

King, D.J. and Seal, B.S. Biological and molecular characterization of Newcastle disease virus (NDV) field isolates with comparisons to reference NDV strains. Avian Diseases (42) 1998; 507-516.

King, D.J. Influence of chicken breed on pathogenicity evaluation of velogenic neurotropic Newcastle disease virus isolates from cormorants and turkeys. Avian Diseases (40). 1996; 210-217.

Kungú MW, Goodger BV, Bushell GR, Wright IG, Waltisbuhl DJ. Vaccination of cattle with dextran sulphate-binding Babesia bigemina. Int J Parasitol (22). 1992; 621-5.

Lomniczi, B., Wehmann, E., Herczeg, J., Ballagi-Pordány, A., Kaleta, E. F., Werner, O., Meulemans, G., Jorgensen, P. H., Manté, A. P., Gielkens, A. L. J., Capua, I., and Damoser, J. Newcastle disease outbreaks in recent years in Western Europe were caused by an old (VI) and a novel genotype (VII). Archives of Virology, 143(1). 1998; 49-64.

Marin, M. C., Villegas, P., Bennett, J. D., and Seal, B. S. Virus characterization and sequence of the fusion protein gene cleavage site of recent Newcastle disease virus field isolates from the southeastern United States and Puerto Rico. Avian Diseases, 40(2). 1996; 382-390.

May JC, Progar JJ, Chin R. The aluminium content of biological products containing aluminium adjuvants: determination by atomic absorption spectrometry. J Biol Stand (12). 1984; 175-83.

McMillen, J.K., Cochran, M.D., Junker, D.E., Reddy, D.N. and Valencia, D.M. The safe and effective use of fowlpox virus as a vector for poultry vaccines. In F. Brown (Ed.), Developments in Biological Standardization (82). 1994; 137-145.

Meulemans, G., Gonze, M., Morales, D., Decaesstecker, M., and Lagrange, L. Isolation, identification, and characterization of PMV-1 strains from broiler chickens. In E. F.Kaleta, U. Heffels-Redmann, Workshop on Avian Paramyxoviruses. 1992; 128-138.

Mixson, M. A. and Pearson, J. E. Newcastle Disease. In: Report of the Committee on Transmissible Diseases of Poultry and other Avian Species, R. H. McCapes, Chairman. Proceedings 96th Annual Meeting of the United States Animal Health Association, Louisville, KY. 1992; 357-360.

Muirihead S. Solvay introduces new immune stimulant product. Feedstuffs 1992; 64:2.

Nicolette A, Nicoletti G, Ferraro G, Palmiei G, Mattaboni P, Germogli R. Preliminary evaluation of immunoadjuvant activity of an orally administeered glucan extracted from *Candida albicans*. Arzneimittelforscgung (42). 1992; 1246-50.

OIE - Office of International Epizootics Web Site. 1999; URL: <http:/www.oie.int/>.

Peeters, B. P. H., De Leeuw, O. S., Koch, G., and Gielkens, A. L. J. Rescue of Newcastle Disease Virus from Cloned cDNA: Evidence That Cleavability of the Fusion Protein is a Major Determinant for Virulence. Journal of Virology, 73(6). 1999; 5001-5009.

Phillips, R. J.; Samson, A. C. R., and Emmerson, P. T. Nucleotide Sequence of the 5´-Terminus of Newcastle Disease Virus and Assembly of the Complete Genomic Sequence: Agreement with the "Rule of Six". Archives of Virology. 143(10). 1998; 1993-2002.

Preston, K. and Pearson, J. Report of the Committee on Transmissible Diseases of Poultry and other Avian Species. In Proceedings of the United States Animal Health Association (USAHA). 1995; 559.

ProMed-mail. (1999a). Newcastle disease - Australia (NSW) (04). 1999; <promed@usa.healthnet.org>

ProMed-mail. (1999b). Newcastle disease - Australia (NSW) (06). 1999; <promed@usa.healthnet.org>

Pulz O., Koehler E. Microalgae as a source of pharmacologically valuable polysaccharides. Proceeding of the 6th European Congress on Biotechnology. Firenze June 13-17. 1993; 40-1.

Pulz O., Koehler E. Pharmakologische Wirkung von Polysacchariden aus Microalgen. Deutsche Gesellschaft Qualittsforschung (Pflnzliche Nahrungsmittel) Quidlinburg Mrz 21-22. 1994; 253-64.

Reynolds J. A., Kastello M. D., Herrigton D. G., Crabbs C. L., Peters C. J., Jemski J. V., et al. Glucan-induced enhancement of host resistance to selected infecious diseases. Infect Immun (30). 1980; 51-7.

Rima, B., Alexander, D. J., Billeter, M. A., Collins, P. L., Kingsbury, D. W., Lipkind, M. A., Nagai, Y., Orvell, C., Pringle, C. R., and ter Meulen, V. Family Paramyxoviridae. In F.A. Murphy, et al., Ed., Virus Taxonomy - Classification and Nomenclature of Viruses, Archives of Virology (Spl 10). 1997; 268-274.

Roitt I.M. Essential immunology. 7 ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1991; 326.

Scott, P. C., Westbury, H., Reece, R., and Arzey, G. Review of Newcastle disease virus in Australia. Proceedings of the Forty-Eighth Western Poultry Disease Conference; Vancouver, Canada. 1999; 94-95.

Seal, B. S., King, D. J., and Bennett, J. D. Characterization of Newcastle disease virus isolates by reverse transcription PCR coupled to direct nucleotide sequencing and development of sequence database for pathotype prediction and molecular epidemiological analysis. Journal of Clinical Microbiology 33(10). 1995; 2624-2630.

Seal, B.S., King, D.J., and Meinersmann, R.J. Molecular evolution of the Newcastle disease virus matrix protein gene and phylogenetic relationships among the Paramyxoviridae. Virus Research (submitted). 1999.

Seal, B.S., King, D.J., Locke, D.P., Senne, D.A. & Jackwood, M.W. Phylogenetic relationships among highly virulent Newcastle disease virus isolates obtained from exotic birds and poultry from 1989 to 1996. Journal of Clinical Microbiology (36). 1998; 1141-1145.

Shane, S. M. Biosecurity: an industry perspective. Zootecnica International, May. 1996; 56-61.

Sharma A, Haq A. U., Siddiqui M. V., Ahmad S. Immunization of Guinea pigs against *Entamoeba histolytica* using glucan as an adjuvant. Int J Immunopharm (6). 1984; 483-91.

Stewart-Tull D.E.S. Recommendations for the assessment of adjuvants (immunopotentiators). En: Gregoriadis G. Allison A. C., Poste G., eds. Immunological adjuvants and vaccines. New York: Plenum. 1989; 213-26.

Stewart-Tull D. E. S. The assessment and use of adjuvants. En: Gregoriadis G, Allison AC, Poste G, eds. Vaccine, recent trends and progress. New York: Plenum Press. 1991; 85-92.

Straw B. E., Maclachlan N. J., Cobertt W. T., Carter P. B., Schey H. M. Comparison of tissue reactions produced by *Haemophilus pleuropneumoniae* vaccines made with six different adjuvants in swine. Can J Comp Med (49). 1985; 149-51.

Susuki M., Takatsuki F., Maeda Y. Y., Hamuro J., Chihara G. Lentinan-rationale for development and therapeutic potential. Clin Immunother (2). 1994; 121-33.

Susuki T, Ohno N, Saito K, Yadomae T. Activation of the complement system by (1-3) beta D-glucans having different degrees of branching and different ultrastructures. J Pharmacobiodyn (15). 1992; 277-85.

Takx-Kohlen BC. Immunomodulators. Future prospects. Pharm Weekbl Sci (14). 1992; 24-52.

Tamura M, Yoo GC, Yoshimatsu K, Yoshida R, Oka T, Ohkuma K, et al. Effects of muramyi dipeptide derivatives as adjuvants on the induction of antibody response to recombinant hepatitis B surface antigen. Vaccine (13). 1995; 77-82.

Taylor, J., Christensen, L., Gettig, R., Goebel, J., Bouquet, J.F., Mickle, T.R. and Paoletti, E. Efficacy of a recombinant fowl pox-based Newcastle disease virus vaccine candidate against velogenic and respiratory challenge. Avian Diseases (40). 1996; 173-180.

Utterback, W. W. and Schwartz, J. H. Epizootiology of velogenic viscerotropic Newcastle disease in Southern California, 1971-1973. J. Am. Vet. Med. Assoc., (163). 1973; 1080-1088.

Van Eck, J. H. H. and Goren, E. An Ulster 2C Strain-Derived Newcastle Disease Vaccine: Vaccinal Reaction in Comparison with Other Lentogenic Newcastle Disease Vaccines. Avian Pathology (20). 1991; 497-507.

Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Aluminium allergy. Contact Dermatitis (15). 1986; 295-7.

Villegas, P. and Glisson, J. Isolation and characterization of a lentogenic enteric Newcastle disease virus. Proceedings of the 39th Western Poultry Disease Conference (p. 26). 1990.

Wagnerová J, Ferencík M. Secretory and regulatory products of macrophagues in the immune and inflamatory reactions. Biol Bratislav 48(6). 1993; 709-17.

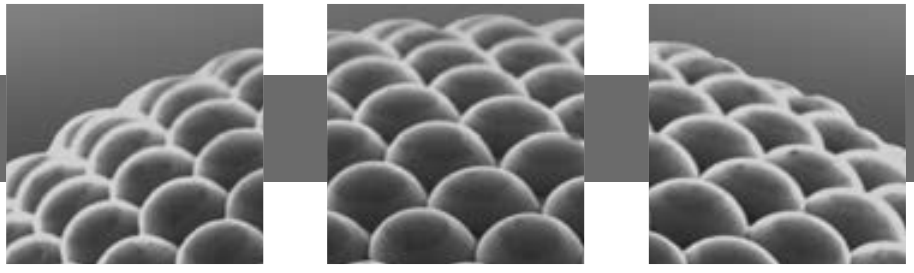
Wagnerová J, Lískova A, Gervenakova L, Trnovec T, Ferencik M. The immunoadjuvant effect of soluble glucan derivatives in mice. Folia Microbiol (36). 1991; 198-204.

Woodward MJ, Gettinby G, Breslin MF, Corkish JD, Houghton S. The efficacy of Salenvac, a *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype *enteritidis* iron-restricted bacterin vaccine, in laying chickens. Avian Pathology (31). 2002; 383-392.

Yamada H. Chemical and pharmacologicalk studies on efficacy Japanese and Chinese herbal medicines. Kitasato Arch of Exp Med (65) 1992. 159-80.

Yoshizawa Y, Ametani A, Tsunehiro J, Nomura K, Itoh M, Fukui F, et al. Macrophage stimulation activity of the polysaccharide fraction from a marine alga *Polphyra yezoensis*: structure-function relationsphips and improved solubility. Biosci Biotechnol Biochem, 59 (10). 1995; 1933-7.

# Capítulo 19



# Manipulación del aparato digestivo de las aves con finalidad preventiva y/o terapéutica

Existen diferencias importantes entre el aparato digestivo (TGI) de las aves con respecto al de los mamíferos; por ejemplo: el proventrículo tiene un tiempo de vaciamiento impredecible, poca capacidad relativa y un pH relativamente elevado (véase **cuadro 19.1**). La excitación, el miedo, el estrés y otros factores tanto alimenticios como ambientales disminuyen la motilidad del proventrículo y del aparato digestivo en general. Esto sin duda altera los patrones de absorción de los medicamentos.

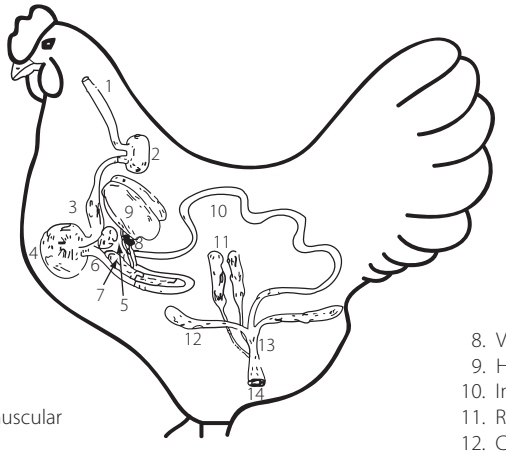
Es evidente que las aves en el aparato digestivo no cuentan con dientes, presentan un buche bien desarrollado y una molleja o estómago muscular, el ciego es doble y falta el colon. Tales diferencias anatómicas son traducidas en diferencias en los procesos digestivos: varían los pH con respecto a lo observado en mamíferos y esto cambia los patrones de disociación de fármacos y con ello las velocidades de absorción y biodisponibilidad. En la **figura 19.1** aparece la ubicación de los segmentos del aparato digestivo y en el **cuadro 19.1** son detalladas las velocidades o tiempos de estancia de la materia alimenticio-digestiva.

**Cuadro 19.1 pH de los diversos segmentos del aparato digestivo y tiempos de estancia del alimento en cada uno de ellos**

| Segmento del TGI | pH | Tiempo de estancia (minutos) |
|---|---|---|
| Buche | 5.5 | 31-41 |
| Estómago glandular | 2.5-3.5 | 39-33 |
| Estómago muscular | 2.5-3.5 | - |
| Duodeno | 5-6 | 5-10 |
| Yeyuno | 6.5-7 | 71-84 |
| Íleon | 7-7.5 | 90-97 |
| Ciego | 6.9 | 115-120 |
| Recto | 6.3 | 26-56 |
| Cloaca | 7-8 | - |
| **Total** | | 4-6 horas |

## ❑ Estructuras anatómicas del aparato digestivo en aves

El aparato digestivo es uno de los principales mediadores del contacto con el medio externo del organismo, representa la principal vía de entrada de nutrientes, genobióticos, fármacos, toxinas etc., por lo cual cuenta en cada uno de sus segmentos con distintos mecanismos tanto de protección como de absorción y eliminación de moléculas. Las células que predominan dependerán de su diferenciación requerida dada la función que cumplen los diversos órganos del tubo digestivo. Por ejemplo: el buche cumple una actividad de maceración, presenta una superficie queratinizada, distinta al resto del intestino que es semipermeable dada por las microvellosidades involucradas en el transporte selectivo de fluidos, nutrientes disueltos y fármacos.




1. Esófago
2. Buche
3. Proventrículo
4. Molleja o estómago muscular
5. Bazo
6. Duodeno
7. Páncreas
8. Vesícula biliar
9. Hígado
10. Intestino delgado
11. Riñones
12. Ciego
13. Intestino grueso
14. Cloaca

**Figura 19.1** Estructuras anatómicas del aparato gastrointestinal de las aves.

El pico es el representante de las mandíbulas, de los labios y en parte de los carrillos. Posee un fundamento óseo revestido por una vaina córnea de dureza variable. La valva superior del pico está compuesta de la raíz o base, el lomo (dorso del pico) y el borde. La valva inferior consta de una parte media impar (gonium), de la cual salen las ramas que comprenden el ángulo maxilar, donde el pico está provisto de numerosas terminaciones sensitivas del trigémino, que lo convierten en un órgano táctil, encontrándose la mayoría en la punta del pico. Este sitio constituye la principal estructura prensil y, el alimento permanece por sólo un instante. El despunte del pico debe ser entonces un procedimiento preciso y bien estudiado en caso de realizarlo ya que puede modificar los patrones de consumo de alimento y agua y con ello la medicación.

No existe una separación real entre la boca y la faringe, en las paredes de la cavidad bucal existen numerosas glándulas salivares, la cantidad de saliva segregada por una gallina adulta en ayunas en 24 horas varía de 7 a 25 ml, dependiendo del consumo de agua y de la temperatura ambiental, con un pH promedio de 6.75. La saliva es principalmente agua, sialoproteínas y en mayor porcentaje contiene amilasas y pequeñas cantidades de lipasas.

La lengua es poco móvil, está suspendida del hioides que forma con él un conjunto. Los músculos linguales propiamente dichos, que constituyen la base del órgano de referencia, son rudimentarios, de ahí que su movilidad sea escasa. Revestida por una mucosa tegumentaria cornificada, en especial la punta y en el dorso en donde existe una fila transversal de papilas filiformes o cónicas dirigidas hacia atrás. La mucosa lingual posee corpúsculos nerviosos terminales, que sirven para la percepción táctil. Su actividad funcional es la de prensión, selección y deglución de los alimentos.

El esófago está ubicado a lo largo de la parte inferior del cuello, sobre la tráquea, dirigiéndose hacia el lado derecho en el tercio superior de éste para situarse en tercio inferior en la cara anterior derecha del cuello donde está cubierto solamente por piel, hasta su entrada en la cavidad torácica. Es amplio y dilatable, por lo que sirve para acomodar los voluminosos alimentos sin masticar. De allí se encuentra una evaginación extraordinariamente dilatable, dirigida por el cráneo, y a la derecha la ingluvie, conocida comúnmente como buche, la cual es un ensanchamiento estructural, que cumple con dos funciones: almacenamiento de alimento para el remojo, humectación y maceración de los alimentos y regulación de la repleción gástrica.

El estómago está formado por dos porciones o cavidades, claramente distinguibles exteriormente, que son el estómago glandular y el estómago muscular. El estómago glandular también es denominado proventrículo o ventrículo sucenturiado. Está situado a la izquierda del plano medio, en posición craneal con respecto al estómago muscular. Se estrecha un poco antes de su desembocadura en el estómago muscular, constituye en gran manera un conducto de tránsito para los alimentos que proceden del buche y que parten hacia la molleja. En su exterior está recubierto por el peritoneo, formado por una túnica muscular, compuesta de una capa externa, muy fina, de fibras longitudinales y de otra interna, de fibras circulares. Su mucosa contiene glándulas bien desarrolladas que segregan ácido clorhídrico (HCl) y pepsina (véase **cuadro 19.2**). Al igual que en los mamíferos, el aparato digestivo de las aves está inervado por el sistema nervioso parasimpático.

**Cuadro 19.2 Principales enzimas del aparato digestivo de las aves**

| Fuente | Enzima | Sustrato | Producto final |
|---|---|---|---|
| Glándulas salivales | Amilasa (ptialina) | Almidón | Maltosa |
| Proventrículo | Pepsina<br>HCl | Proteínas<br>Activa proteinasas | Polipéptidos |
| Jugo intestinal | Amilasa<br>Tripsina | Polisacáridos<br>Polipéptidos | Polidisacáridos<br>Péptidos |
| Jugo pancreático | Amilasa<br>Tripsina<br>Lipasa | Polidisacáridos<br>Polipéptidos<br>Grasa coloidal | Dimonosacáridos<br>Aminoácidos<br>Ácidos grasos y glicéridos |
| Hígado | Sales biliares | Masa de grasa | Grasa coloidal |

El estómago muscular o molleja se adhiere a la porción caudal del proventrículo, ocupa la mayor parte de la mitad izquierda de la cavidad abdominal, está cubierto en su extremo anterior por los dos lóbulos hepáticos y tiene un pH promedio de 4.6. Aquí no hay segregación de jugos digestivos. Su pared está constituida por una capa córnea y una túnica muscular. La parte de la pared gástrica desprovista de aponeurosis está ocupada por dos músculos intermedios. Está recubierta interiormente de una mucosa de abundantes pliegues, y en ellos hay glándulas que asemejan a las glándulas pilóricas de los mamíferos; sobre esta mucosa se extiende una capa córnea formada por el endurecimiento de la secreción de las glándulas del epitelio. La túnica muscular está formada por dos parejas de músculos que rodean a la cavidad gástrica. Su actividad motora es de carácter rítmico, de modo que aparece una contracción de los dos músculos principales asimétricos que ejercen presión mutuamente, así el estómago disminuye su longitud en el sentido de su eje mayor, de modo que los alimentos situados entre ambos músculos resultan fuertemente comprimidos.

Estos movimientos están controlados por la inervación vagal. Por la selectividad que permite el paso de partículas alimenticias en dirección distal, la molleja puede estudiarse para que llegue a representar un sitio de depósito de formas farmacéuticas de liberación sostenida-prolongada que contrarreste el tránsito gastrointestinal tan rápido de las aves y que genera caídas en las concentraciones de los fármacos con $t_{1/2\,\beta}$ cortas; por ejemplo en la **figura 19.2** aparecen las concentraciones logradas con cinco formas o niveles de dosificación de tilosina.

Resulta necesario destacar que en las noches estas concentraciones bajan tanto que pueden tener un efecto terapéutico nulo, amén de que propician las resistencias microbianas. El diseño de antimicrobianos de liberación prolongada-sostenida es el reto más importante de diseño farmacéutico en avicultura.

El intestino delgado comienza a extenderse desde la molleja al origen de los ciegos, es largo comparado con las estructuras descritas y de tamaño casi uniforme. Se subdivide en: duodeno que sale del estómago muscular por su parte anterior derecha, se dirige caudalmente y hacia abajo a lo largo de la pared abdominal derecha, en el extremo de la cavidad dobla hacia el lado izquierdo, se sitúa encima del primer tramo duodenal y se dirige hacia delante y arriba. De este modo, forma un asa intestinal, la llamada asa duodenal, en forma de "U", cuyas dos ramas están unidas por restos de mesenterio. Entre ambos tramos de dicha asa está el páncreas.

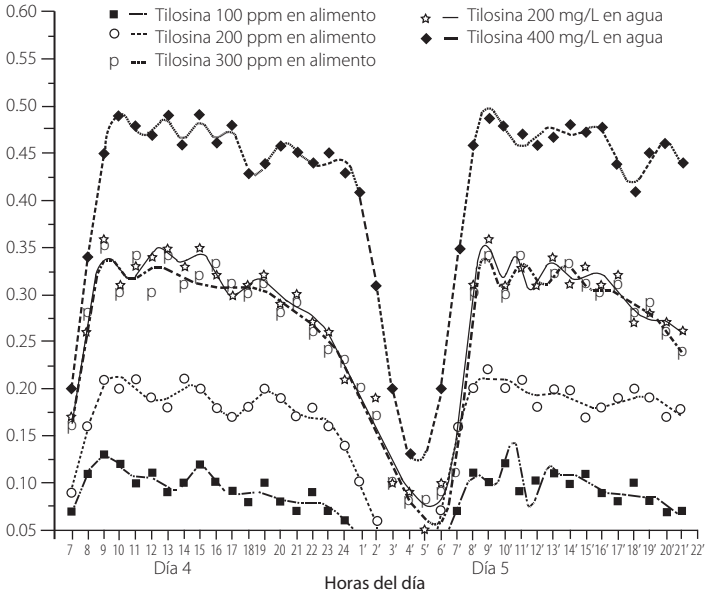



**Figura 19.2** Promedio de la actividad/concentración sérica de tilosina en aves posteriores a la administración de tilosina a diversas concentraciones en agua de bebida y alimento administradas *ad libitum* durante cinco días consecutivos.

La reacción del contenido del duodeno presenta un pH de 6.31, por lo que es posible que las enzimas del jugo gástrico ejerzan aquí la mayor parte de su acción. El yeyuno empieza donde una de las ramas de la U del duodeno se aparta de la otra, consta de unas diez asas pequeñas, dispuestas en forma de guirnalda y suspendidas del mesenterio. Tiene este tramo un pH de 7.04.

El íleon es una estructura estirada que se encuentra en el centro de la cavidad abdominal. Tiene un pH de cerca de 7.59. Cabe recordar que en el lumen intestinal la mucosa es extendida por la proyección de las vellosidades y más aún por las microvellosidades; a su vez cada vellosidad está recubierta por enterocitos responsables de la absorción (parte distal de la vellosidad) y de la regeneración normal del tejido (cripta), y que son uno de los principales sitios de absorción de fármacos dada la gran superficie de contacto que ofrecen.

El intestino grueso está subdividido en tres porciones; el ciego, que posee dos partes o dos ciegos, está formado por tubos con extremidades cerradas, que tienen su origen por la unión del intestino delgado y el recto y se extienden cranealmente hacia el hígado. El pH del ciego derecho es de 7.08, mientras que el pH del ciego izquierdo es de 7.12. La porción terminal de los ciegos es mucho más ancha que la porción inicial, su función es de absorción.

Los principales géneros bacterianos encontrados en el ciego de las aves son: *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, *Gemminger*, *Clostridium*, *Lactobacillus* o *Propionibacterium*, en concentraciones superiores a $10^9$ UFC/g, pudiéndose observar *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *E. coli* en concentraciones de $10^8$ UFC/g.

El colon y el recto son sitios en los que se realiza la absorción de agua y proteínas. Tienen un pH promedio de 7.38. Las dos últimas porciones del intestino grueso se han considerado como parte del recto.

La motilidad intestinal, el pH y la presencia de moco son material viscoso compuesto principalmente por agua y glicoproteínas; representan algunos de los principales mecanismos de protección del TGI. El moco es secretado por el sistema digestivo en la cavidad oral, esófago, proventrículo e intestino; entre otras funciones tiene las de lubricar y facilitar el tránsito de la digesta a todo lo largo del TGI. Es secretado por células epiteliales especializadas localizadas en la cavidad bucal y el esófago y por las células globulares en el proventrículo e intestino, no se secreta en el buche y la molleja; sin embargo, la ingesta llega a estos sitios ya lubricada por las células de cavidad bucal y esófago.

Entre otras funciones el moco actúa como una barrera de protección para evitar la autodigestión por el ácido gástrico, pepsina y otras enzimas digestivas. El moco también es una barrera a la invasión por hongos y bacterias, algunas cepas virulentas de *Candida albicans* secretan enzimas mucinolíticas con lo que aumenta su adherencia y penetración a las células epiteliales.

Adicionalmente al moco, el intestino secreta grandes cantidades de agua que contiene electrólitos. Se ha llegado a estimar que por cada gramo de alimento ingerido el intestino secreta aproximadamente 2 g de agua para facilitar la digestión y absorción de los nutrientes, el exceso de agua es reabsorbido en el lumen a nivel tanto de intestino delgado como de ciegos y colon. La presencia de líquido en el intestino delgado mantiene una barrera de protección siempre y cuando las bacterias estén en suspensión y sean expulsadas del organismo.

## ❑ Microflora intestinal de las aves

Existe variación de la flora intestinal de las aves dependiendo de la edad y el manejo. Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que las bacterias de mayor colonización en las primeras horas de vida del pollito son estreptococos y enterobacterias, multiplicándose en principio en ciegos para después colonizar el resto del intestino en las primeras 24 horas de vida del pollito. Ha sido reportada una concentración de $1 \times 10^8$ de *Clostridium paraputrificum*/g de contenido cecal en pollito de poco más de 24 horas de nacido y en cría de pavos posterior a la primera ingesta de alimento, en los cuales se encontró también *Bacillus coagulans*.

En pollitos, aproximadamente al tercer día de vida aparecen los lactobacilos, momento en el que disminuye la concentración de estreptococos y enterobacterias en intestino delgado pero no a nivel de ciegos. La flora normal del adulto en el duodeno e intestino delgado en general se establece alrededor de la segunda semana, y la flora cecal toma más tiempo en establecerse y estabilizarse.

En estudios detallados del establecimiento de la flora intestinal en aves comerciales de 2 a 6.5 semanas de edad se encontró que los lactobacilos eran la flora establecida en mayor concentración, aproximadamente de $10^{14}$/g en intestino delgado. Los estreptococos fueron aislados de heces en una de cada tres muestras recolectadas y *Clostridium* sp en $10^2$ a $10^4$/g. Sin embargo *Clostidium perfringens* sólo se aisló en menos del 15% de los animales muestreados.

Los conteos de estreptococos, lactobacilos y bacterias coli-aerógenas fluctúan entre $10^5$ y $10^8$/g, y la tendencia general de cada uno de ellos es a disminuir hacia las seis y media semanas. Las bacterias predominantes en el ciego son anaerobios estrictos, donde los efectos de la edad en esta flora también son evidentes. A las dos semanas los estreptococos anaerobios (peptoestreptococos) superan en número a las demás bacterias y representan aproximadamente el 30% de la población bacteriana; conforme avanza la edad de los animales el número disminuye. A las tres semanas la flora predominante es la de bacterias filamentosas y bacterias grampositivas de crecimiento en cadenas, las cuales persisten hasta las cuatro semanas, son casi nulas a las seis semanas. Las bifidobacterias inician su aumento a partir de la cuarta semana, junto con bacterias gramnegativas fusiformes y *Bacteroides* sp. Las aves que mueren de enteritis necrótica presentan un número anormal de bacterias coli-aerógenas y *Clostridium perfringens*. Sin embargo, en algunos casos se ha visto que este crecimiento anormal es *post mortem*.

## ❑ Exclusión competitiva

El principio de exclusión competitiva (EC) se fundamenta en lo que ocurre en cualquier ecosistema y hace referencia a la exclusión de una especie por la acción de otra, debido a que los recursos son limitados. Dos especies ecológicamente idénticas no pueden compartir el mismo nicho ecológico, con el tiempo, una de ellas excluirá a la otra. En medicina veterinaria el término exclusión competitiva ha sido utilizado para describir el efecto benéfico y/o protector de flora bacteriana no patógena ya sea nativa o inducida en el intestino de las aves, limitando o evitando la colonización de éste por bacterias patógenas. Como se mencionó con anterioridad, la flora normal de las aves se va estableciendo conforme el desarrollo las aves, y están en constante lucha para sobrevivir, compitiendo por un sitio de adherencia y/o nutrientes a todo lo largo del intestino.

Todas las bacterias comparten el microambiente pero tienen requerimientos diferentes, por lo cual la alimentación y el desarrollo propio de las aves influye en la presencia de diferentes cepas bacterianas. Asimismo, los productos metabólicos de otras bacterias pueden fomentar la sobrevivencia o propiciar la desaparición de algunas bacterias vecinas dentro del microambiente intestinal. Un ejemplo común de la influencia de la dieta sobre el desarrollo bacteriano es la disminución de algunas cepas patógenas por la administración de azúcares complejos como la manosa o la lactosa.

Los principios del uso de la EC datan de 1952 cuando Milner y Shaffer infectaron aves con *Salmonella typhimurium,* como parte del experimento, y observaron que el 50% de los pollitos de un día de nacidos se infectaban con la administración oral de un recuento celular de 10 células, mientras que sólo el 10% de las aves adultas presentaron la infección con conteos de un millón de células. Para 1973 Nurmi y Rantala empezaron a evaluar la importancia que tiene el pasar a los animales de sus áreas de desarrollo inicial a áreas limpias conforme crecen para evitar el contacto con patógenos a diferentes edades. Asimismo, evaluaron la administración de solución salina con microflora intestinal de aves adultas como profiláctico en pollitos de un día; a este manejo se le asignó por primera vez el término de exclusión competitiva.

El concepto de exclusión competitiva establece que:

- Se da una protección rápida (horas) posterior a la inoculación de la flora microbiana protectora.
- La protección se da con la administración de una carga microbiana alta.
- Una vez establecida la fauna protectora puede actuar contra grandes cargas de patógenos (10 000 a 100 000 células de *Salmonella* sp).
- La mejor protección es cuando la flora nativa o protectora está antes del ingreso de cepas patógenas.

La propuesta es que entre mas jóvenes sean los animales mayor va a ser el beneficio brindado por la EC. Los pollitos son inmunológicamente inmaduros hasta la tercera a cuarta semanas de edad, tiempo en el que es fácil colonizar su intestino tanto por flora normal como patógena. Asimismo, la sugerencia es que al inmunizar al día de edad su sistema inmunológico, deficiente en ese momento, se ve aún más comprometido, la EC reduce la colonización por patógenos, en particular durante la primera etapa de vida del ave, momento en el cual son más susceptibles a infecciones bacterianas.

Es importante resaltar que la EC no es un procedimiento terapéutico; es un manejo profiláctico que está encaminado a incrementar la resistencia de las crías a diversas infecciones causadas por enterobacterias, en especial *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp y *Escherichia coli*, *Clostridium* sp, aunque los mejores resultados los han tenido las diversas especies de *Salmonella* sp.

Algunos estudios han demostrado la efectividad de la EC para restablecer la microflora intestinal de aves, posteriores a tratamientos antibacterianos intensivos o crónicos, en los cuales se ha logrado eliminar la infección pero el intestino queda expuesto a reinfecciones dada la disminución de la microflora normal de las aves al cese de la terapia antibacteriana. Está comprobado que la EC es mucho mas efectiva en animales libres de *Salmonella* sp (pollitos de un día) o en animales que son tratados y cambiados a una zona limpia.

### *Mecanismo de acción*

El mecanismo exacto por medio del cual la EC ejerce su efecto preventivo no está del todo establecido por la gran complejidad de las interacciones presentes en el intestino como hábitat de microorganismos y las interacciones microbio-microbio y huésped-microbio, sin embargo, se ha propuesto que ejerce varios mecanismos, su efecto inmediato es evitar la proliferación de patógenos en el ciego, y entre los mecanismos de acción propuestos se encuentran:

1. Obstrucción física de los sitios de unión (inespecíficos) de las bacterias patógenas por la flora de EC. Al administrar la flora protectora éstas forman una capa protectora que cubre a las células, pueden llegar a formarse entre ellas fibras interconectoras (glicocáliz); todo esto forma una barrera física difícil de atravesar para las bacterias patógenas.
2. Competencia por nutrientes esenciales: las bacterias compiten por diversos nutrientes a nivel intestinal. Es evidente que muchos de estos mecanismos dependen, en gran medida, de la dieta de los animales.

3. Producción de ácidos grasos volátiles (AGV) que modifican el pH del entorno y alteran o limitan el crecimiento de las bacterias patógenas: Las bacterias benéficas reducen la colonización de bacterias patógenas al producir ácidos grasos volátiles que reducen el pH de microambiente del borde de cepillo intestinal. En la microflora normal intestinal los AGV son sintetizados por bacterias anaerobias esporuladas o no esporuladas; éstos pueden ser inhibitorios en el crecimiento y abaten la sobrevivencia de algunas bacterias, en especial en estado no disociado y cuando los pH están por debajo de seis. Los AGV que han demostrado ser activos contra varias especies de salmonelas son: el acético, propiónico y el butírico. Su efecto es favorecido en sitios de potencial redox reducido como el de los ciegos.
4. Liberación de péptidos antibacterianos y/o $H_2O_2$: estos mecanismos de acción están poco definidos y estudiados dada la gran cantidad de bacterias que pueden encontrarse, como flora, y cada una de ellas tiene diversos péptidos y/o mecanismos de acción. Asimismo, algunos resultados *in vitro* e *in vivo* no presentan correlación, por ejemplo hay buenos resultados *in vivo*, pero no han podido ser repetidos *in vitro*.

En estudios recientes ha sido demostrado que *Bacillus* spp y las esporas de *Bacillus subtilis* son excelentes agentes de EC contra algunas especies patógenas de *E. coli* en aves. A nivel laboratorio está demostrado que las cepas de *B. subtilis* PY79 ofrecen un efecto de EC contra *E. coli* O78:K80, de igual forma contra *S. enteritidis*, tanto en modelos de pollitos de un día de edad como en campo.

## ❒ Actividad inmunoestimulante

Es importante mencionar que algunas bacterias filamentosas y clostridias son inductoras importantes de la respuesta inmune en las aves. Los componentes de la pared bacteriana como el peptidoglicano y los lipopolisacáridos han mostrado ser un factor importante en la activación del sistema inmunológico. Es sabido que la flora bacteriana a nivel intestinal puede influir directamente en el tejido linfoide intestinal con el incremento del número de linfocitos e inmunoglobulinas intraepiteliales producidas por las células de la lámina propia. Otra de las propuestas es que la EC aumenta la actividad inmune digestiva, y esto tal vez aumente la inmunidad hacia algunas cepas patógenas como las salmonelas.

### *Administración*

El primer método utilizado comercialmente consistió en una administración directa en agua y ha sido el más usado desde hace muchos años, incluso en la actualidad; sin embargo presenta muchas desventajas relacionadas con la eficiencia de la dosificación:

- El consumo de agua de las aves es muy variable, por lo que las cantidades ingeridas de las bacterias introducidas también lo serán, cabe recalcar que los resultados obtenidos de la EC dependen mucho de administrar altas concentraciones de bacterias.

- Los anaerobios representan casi en su totalidad las bacterias usadas para EC, hecho que dificulta su administración en agua. Para sobreponerse a esto se han tratado de utilizar anaerobios facultativos en agua.
- Un hecho frecuente es la pérdida de una gran cantidad de bacterias de EC durante su paso por los sistemas de tuberías.
- En granjas en las que utilizan aguas duras o con algún tipo de desinfección en el agua disminuye la viabilidad de las bacterias imposibilitando que los animales lleguen a tener las concentraciones adecuadas para que sea posible una buena profilaxis por EC.
- La medicación con antibacterianos no es suspendida a tiempo.

Después, se desarrolló un método de aspersión, en el cual el pollito era asperjado antes de salir de la incubadora; en la actualidad en algunas granjas los animales son asperjados antes de entrar a la nave y al mismo tiempo lo administran en el agua de bebida algunos días posteriores a la recepción. La aspersión debe ser en gotas grandes (1 mm de diámetro). En algunas granjas se ha observado mayor actividad de la EC al meter a los pollitos en jaulas y ponerles luces, las cuales hacen que las gotas brillen y los pollitos las picoteen y sea mejor la dosificación.

Algunos investigadores han desarrollado un método de administración *in ovo*, el cual propone la inoculación de las bacterias de EC pocos días antes de la eclosión en la cámara de aire o directo en el amnios; una de las grandes desventajas es que la tasa de eclosión de los huevos se ve reducida.

La forma de administración más eficaz a la fecha es por dosificación directa al proventrículo, la gran desventaja de ésta son los costos y la dificultad de administración, la cual la hace aceptable sólo a nivel investigación.

## ❑ Uso terapéutico de la EC

Como ha sido mencionado la EC no es terapéutica ni puede reemplazar a una terapia antibacteriana en el caso de una infección por enterobacterias o cualquier otro tipo de infección intestinal en aves. Asimismo se propone que la mayor eficacia de la EC se da en animales libres de salmonela al momento de administrarse, o posteriores a terapias antibacterianas, no en conjunto con ellas.

Se han realizado muchas evaluaciones para elegir a las mejores cepas bacterianas para ser utilizadas en la EC. Las opciones existentes son muy variadas. Regionelle *et al* (2005) proponen la administración de esporas de *Bacillus subtilis* PY79 para el control tanto de *Salmonella* sp como de *Clostridium perfringens* como se esquematiza en las **figuras 19.3** y **19.4**; asimismo se ha encontrado que las mejores opciones bacterianas de EC son las que provienen de las misma especie como se ve en el **cuadro 19.3**.

## ❑ Probióticos

El término probiótico fue utilizado en primera instancia para describir las sustancias secretadas por un microorganismo que estimula el crecimiento de otro. La definición ha ido modificándose con el transcurso de los años, dado los usos y utilidades que se le han adscrito. En años recientes el término

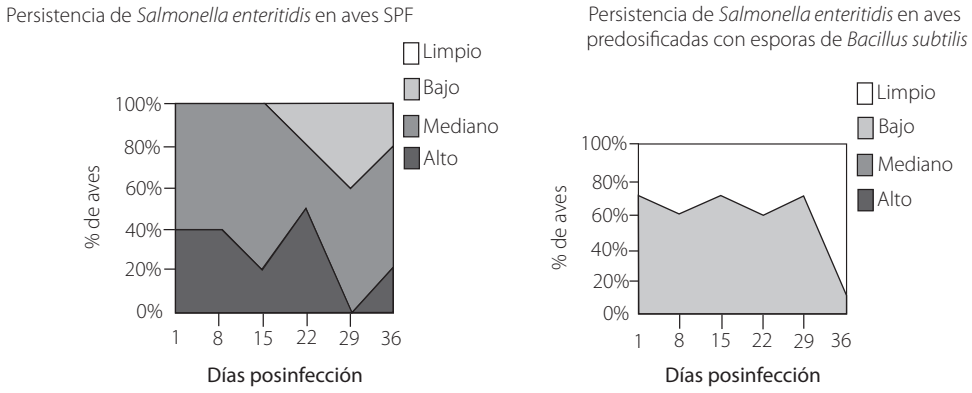



**Figura 19.3** Administración de espora de *Bacillus subtilis* en aves SPF infectadas experimentalmente con *Salmonella* sp.

fue modificado y se le definió como un organismo o cualquier sustancia que contribuya a mantener y mejorar el balance intestinal. En la actualidad existen dos definiciones: en la primera se describe a un microorganismo administrado como suplemento alimenticio que contribuye benéficamente a mantener o mejorar un balance en la microflora bacteriana gastrointestinal, y la segunda define el término probiótico como un alimento que contiene bacterias vivas benéficas para la salud.

En general un probiótico tiene potencialmente las siguientes funciones:

- Inhibe *in vitro* el crecimiento de algunos microorganismos enteropatógenos.
- Tiene la habilidad de adherirse a la mucosa intestinal para formar una barrera física contra algunas enterobacterias
- Modula toxinas o metabolitos con actividad antibacteriana.
- Inmunomodulación y modulación de citocinas.

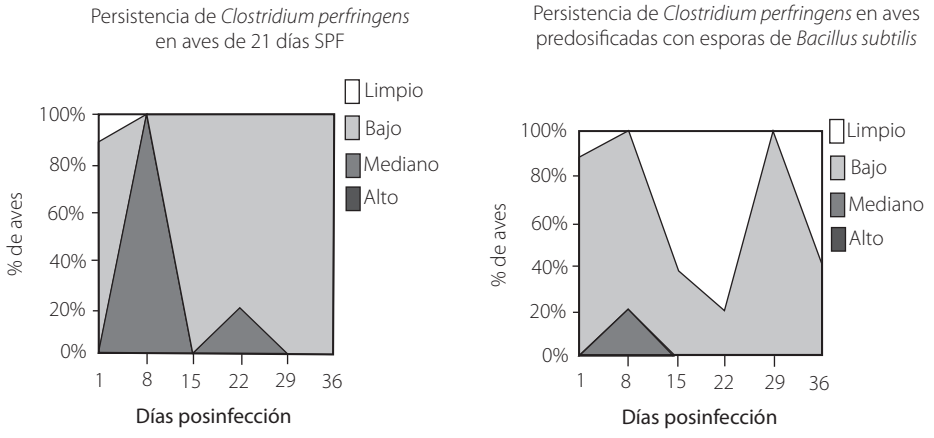



**Figura 19.4** Administración de esporas de *Bacillus subtilis* en aves SPF infectadas experimentalmente con *Clostridium* sp.

**Cuadro 19.3 Fuente de *Lactobacillus fermentatus* y su capacidad de adhesión en el epitelio intestinal de cerdos y aves**

| Fuente | Cepa | Adhesion a células epiteliales | |
|---|---|---|---|
| | | Cerdos | Aves |
| **Provenientes de aves** | | | |
| Digesta gástrica | PG1 | – | + |
| | PG2 | – | – |
| | PG3 | – | + |
| Mucosa gástrica | PGM1 | + | + |
| | PGM2 | + | + |
| | PGM3 | + | + |
| Digesta de intestino delgado | PS1 | – | + |
| Mucosa de intestino delgado | PSM1 | – | + |
| Digesta de intestino grueso | PL1 | – | + |
| Mucosa de intestino grueso | PLM1 | + | + |
| | PLM2 | – | + |
| **Provenientes de cerdos** | | | |
| Digesta gástrica | SG1 | – | – |
| | SG2 | – | – |
| Mucosa gástrica | SGM1 | + | – |
| | SGM2 | – | – |
| | SGM3 | – | – |
| Digesta de intestino delgado | SS1 | + | + |
| Mucosa de intestino delgado | SSM1 | – | – |
| Digesta de intestino grueso | SL1 | – | – |
| Mucosa de intestino grueso | SLM1 | – | – |

+: comportamiento de EC positivo; –: comportamiento de EC nulo.

Todas estas propiedades son similares a lo logrado con exclusión competitiva, pero el término probiótico es más comúnmente atribuido a *Lactobacillus* sp. Para algunos autores los conceptos de EC y los probióticos son lo mismo, sólo que uno define la acción y el otro al microorganismo, respectivamente.

## ❑ Mucinas y glicoproteínas

Las mucinas y glicoproteínas asociadas con el borde de cepillo intestinal sirven como una barrera importante protegiendo la delicada superficie absorbente del efecto abrasivo de algunos alimentos de la colonización bacteriana y del efecto de toxinas.

La mucina es secretada en respuesta a efectos irritantes en la superficie absorbente. Las glicoproteínas, en especial la mucina, se unen a los patógenos y reducen la colonización al funcionar como sitios de unión alternativos en los enterocitos. Algunos elementos de la dieta que aumentan la secreción mucosa pueden incrementar indirectamente la capacidad de resistir a la colonización de patógenos. Es necesario estudiar más antes de poder citar recomendaciones al respecto.

Existe un balance complejo entre el ecosistema gastrointestinal y la mucina intestinal, el cual puede alterarse principalmente por la salud entérica y la dieta. Aunque las mucinas intestinales y las glicoproteínas tienen una función protectora, también sirven como sustratos para algunas bacterias que habitan en medios ricos en galactosa, como las bifidobacterias. La inclusión de compuestos en la dieta que sean benéficos para las bacterias pueden ayudar a reforzar la barrera protectora de mucina. Entre estos compuestos se encuentran los oligosacáridos o enzimas que liberan galactosa de polímeros galactosil, como los galactomananos.

## ❑ Estimulación de la inmunidad intestinal

El sistema inmunológico a nivel de la mucosa intestinal está dado por el tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM), el cual está ubicado en el paso del tubo nasal, bronquial y genital y el tejido linfoide asociado al intestino (TLAI) que es una multibarrera de tejido que se encuentra expuesto a los antígenos del alimento, la flora normal y la flora patógena que se encuentra establecida o de paso a nivel tubo digestivo. En las aves no sólo corresponde a las tonsilas cecales ya que está distribuido a todo lo largo del TGI. Los linfocitos presentes están compuestos por 45 a 50% por células B y 35% corresponden a células T, todas ellas involucradas en la producción de anticuerpos y en general a la respuesta inmune celular.

En la actualidad la IgA secretora es considerada como uno de los componentes más importantes en los mecanismos de defensa inicial de la mucosa intestinal en contra de patógenos entéricos. El sistema de defensa de la mucosa incluye:

- Exclusión inmune (respuesta protectora no inflamatoria de la superficie), por interacción con la respuesta inespecífica innata.
- Regulación inmune.
- Eliminación inmune.

Los pollitos tienen una producción deficiente de inmunoglobulinas a nivel intestinal pero su producción aumenta durante la colonización al TGI, por lo cual se ha postulado como importante que se dé una colonización bacteriana temprana que estimule el sistema inmunológico intestinal inmaduro y genere una producción eficiente de células T y células supresoras (NK o *natural killers*).

Conforme el material antigénico (microflora normal o patógena) se establece es captado de forma directa, ya sea a través de los enterocitos o por las células M;* en este caso se ha visto que los enterocitos han desarrollado un fenotipo de células M, ya que en circunstancias normales éstas son transportadas por las células M y presentadas por las células presentadoras de antígenos que incluyen a los linfocitos B y macrófagos.

---

* Las células M (membranosas), son células especializadas en el traslado de macromoléculas, dirigen los antígenos a los sitios de acumulación de leucocitos. Las células M se originan de células indiferenciadas ubicadas en las criptas, una vez que llegan a la parte apical sufren apoptosis y extrusión hacia la luz.

Los inmunomoduladores existentes en la dieta de manera natural y las vacunas que potencializan la inmunidad humoral y minimizan el estrés inmunológico, mejorarán de manera indirecta el crecimiento de los animales. En pollos, está demostrado que la suplementación dietaria de mananooligosacáridos fosforilados aumenta los niveles de IgA plasmáticos.

Todo lo anterior encamina a realizar una manipulación de la microbiota en aves, ya sea por EC o por medio de probióticos para promover la inmunidad en animales jóvenes o aumentar la inmunidad tanto en jóvenes como en adultos.

## ❑ Ácidos orgánicos

Es cada día más común utilizar productos alternativos a los antibióticos promotores de crecimiento. Entre los productos alternativos se encuentran los ácidos orgánicos (véase **capítulo 8**). Destacan distintos ácidos orgánicos, en especial aquellos de cadena corta (**cuadro 19.4**). Tienen propiedades antimicrobianas similares a los antibióticos, con la diferencia de que sólo dependen de un pH ácido para ejercer su efecto.

Los ácidos orgánicos deben estar en su forma no disociada (no ionizada) para ejercer un efecto antimicrobiano. Esta forma del ácido orgánico permite su penetración a través de la pared celular para disminuir el pH interno y algunas veces causar la muerte bacteriana. La actividad antimicrobiana de los ácidos orgánicos es particularmente efectiva en aquellos microorganismos sensibles al pH ácido entre los que aparecen algunas de las bacterias de mayor importancia en la producción avícola por su impacto económico y salud pública tales como: *Clostridium* spp, *E. coli*, *Salmonella* spp y *Campylobacter* spp.

La mezcla de ácidos orgánicos puede causar un efecto sinérgico antimicrobiano y, por lo mismo, hay mezclas de éstos comúnmente disponibles en el mercado. Dado que hay diferencias importantes

**Cuadro 19.4 Estructura molecular de los ácidos orgánicos más comunes, con su peso molecular y pKa**

| Ácido | Fórmula | PM | pKa |
|---|---|---|---|
| Fórmico | HCOOH | 46.02 | 3.75 |
| Acético | CH3COOH | 60.05 | 4.76 |
| Propiónico | CH3CH2COOH | 74.08 | 4.88 |
| Butírico | CH3CH2CH2COOH | 88.10 | 4.82 |
| Láctico | CH3CH(OH)COOH | 90.08 | 3.83 |
| Sórbico | CH3CH:CHCH:CHCOOH | 112.12 | 4.76 |
| Fumárico | COOHCH:CHCOOH | 116.07 | 3.02 |
| Málico | COOHCH2CH(OH)COOH | 134.09 | 3.40 |
| Tartárico | COOHCH2CH(OH)CH(OH)COOH | 150.09 | 2.93 |
| HMTBA[1] | CH3SCH3CH2CH(OH)COOH | 150.12 | 3.53 |
| Cítrico | COOHCH2(OH)(COOH)CH2COOH | 192.12 | 3.13 |

[1] Ácido DL-2-hidroxi-4-(metiltio) butanoico.

en el contenido y composición de tales mezclas, un factor importante es considerar las combinaciones de ácidos orgánicos e inorgánicos en proporciones diseñadas para maximizar su efecto sinérgico antimicrobiano. Un ejemplo es la mezcla que contiene ácido DL-2-hidroxi-4-(metiltio)-butanoico (HMTBA), ácido propiónico y ácido fórmico, o bien la combinación de HMTBA, ácido láctico y ácido fosfórico, ambas con soporte técnico experimental.

## ❑ Mananos y oligosacáridos

En numerosos estudios realizados en pollos y pavos se ha demostrado el efecto benéfico del uso de mananooligosacáridos tanto en la morfología intestinal como en la inmunidad humoral. Existen numerosos aditivos alimenticios que promueven la salud del TGI. Como se ha venido mencionando en este capítulo el mecanismo de acción por el cual actúan difiere; sin embargo, la mayoría de ellos reduce la población microbiana patógena y como consecuencia se puede dar una reducción de la energía y proteínas necesarias para el mantenimiento de la salud tisular intestinal. La energía necesaria para el mantenimiento de la salud intestinal es aproximadamente el 25% de las necesidades metabólicas basales, cualquier reducción tiene un impacto significativo en el crecimiento y en la eficiencia de la conversión alimenticia.

Los oligosacáridos son una alternativa terapéutica al uso de antibióticos ya que facilitan y mejoran la relación huésped y microflora. Los fructooligosacáridos (FOS) y mananooligosacáridos (MOS) son dos clases de oligosacáridos benéficos para la salud entérica. Los FOS se encuentran en plantas como la cebolla, alcachofa, ajo, banana, achicoria y trigo, entre otros. Los FOS actúan en la microflora entérica al "alimentar" a las bacterias benéficas, las cuales excluyen competitivamente a las patógenas. La suplementación dietaria de FOS provee de un enriquecimiento selectivo a los lactobacilos y bifidobacterias. Los FOS son utilizados por la mayoría de las cepas de bifidobacterias (*B. longum*, *B. brevis*) con excepción de *Bifidobacterium bifidum*. El género de *Bacteroides* sp también muestra una tendencia a utilizar los FOS como fuente de crecimiento, mientras que *Lactobacillus fermentum*, *E. coli* y *Clostridium perfringens* no los utilizan como fuente de carbohidratos fermentables. Las bifidobacterias utilizan inmediatamente a los FOS debido a que sintetizan de forma innata a la enzima β-fructosa; además estas bacterias inhiben otros microbios debido a que crean un ambiente acídico a través de la elevada producción de ácidos grasos volátiles o de la secreción de péptidos como la bacteriocina. Los beneficios de la salud gastrointestinal por la suplementación dietaria de FOS se reflejan en el mejoramiento de la conversión alimenticia.

Los mananooligosacáridos son derivados de los mananos de las superficies de levaduras, actúan como ligandos de alta afinidad, ofreciendo un sitio de unión competitiva para ciertas bacterias. Las bacterias gramnegativas con fimbria manosa específicas tipo I que se unen a los MOS se mueven entre las células epiteliales sin colonizar. Los MOS dietarios remueven los patógenos del tracto intestinal antes de que dañen ese tejido. Se ha demostrado *in vitro* que la manosa inhibe el ataque de *Salmonella typhimurium* en intestino de pollos de un día de nacidos y en pollos de engorda.

La capacidad de los MOS de interferir con el ataque de bacterias patógenas en el intestino aumenta la posibilidad de evitar la unión entre el plásmido de transferencia vía conjugación y con ello el de-

sarrollo de resistencia a ciertos antibióticos. Está demostrado que los MOS y *S. cerevisiae* inhiben la colonización de *E.coli*, *Salmonella typhimurium* y *S. enteritidis*. Aunque los clostridios no se unen a los MOS, de alguna forma hay una reducción en su población por presencia de los MOS dado que, en apariencia, se estimulan a la barrera de mucina y la inmunidad.

A diferencia de los FOS, los MOS no son usados como sustratos en la fermentación microbiana. Sin embargo, tienen un efecto significativo de promoción del crecimiento al aumentar la resistencia del animal a las enfermedades entéricas a través de los siguientes mecanismos:

- Disminuyen la colonización de patógenos entéricos al bloquear los sitios de adhesión en la cubierta intestinal. Los MOS previenen la adherencia de las lectinas bacteriales a los carbohidratos presentes en la superficie de las células intestinales. Esta acción reduce la colonización del tubo digestivo con patógenos.
- Favorecen la inmunidad: los MOS estimulan la actividad macrófaga cuando son expuestos directamente a macrófagos, en un sistema *in vitro*, o cuando son parte del alimento de los animales.
- Modifican la fermentación a favor de nutrientes disponibles para el huésped.
- Refuerzan la barrera de mucina del borde de cepillo intestinal y la integridad del revestimiento intestinal.

## ❑ Actividad de los MOS sobre la función inmune

Se ha demostrado que los MOS tienen una influencia positiva en la inmunidad humoral y en la función de las inmunoglobulinas. Una respuesta humoral adecuada funciona mejor para resistir enfermedades en comparación con una respuesta inflamatoria activa. Aún no están esclarecidos los mecanismos mediante los cuales los MOS estimulan la producción de la IgA; aunque existe la hipótesis de que las células M toman pequeñas porciones de MOS y los transportan a las placas de Peyer para que pueda actuar como auxiliar en el estímulo para la producción de IgA. Savage *et al*. (1966) reportaron un incremento en la IgG plasmática e IgA biliar en pavos a los que se les suplementó con 0.11% de MOS. Se espera un incremento en la respuesta de anticuerpos hacia los MOS debido a la capacidad del sistema inmunológico para reaccionar a material antigénico de origen microbiano. Está demostrado que porciones celulares de la pared estructural de la levadura *Saccharomyces* sp contenidos en los MOS tienen propiedades antigénicas. Los MOS estimulan la inmunidad humoral contra patógenos específicos al evitar la colonización y enfermedades al presentarlos como antígenos atenuados. De hecho, como los MOS facilitan la secreción de IgA en las placas mucosas, los agentes patógenos se vuelven más lábiles a la acción celular fagocítica asociada a linfocitos.

El sistema inmunológico innato reconoce las estructuras moleculares de bacterias invasoras, lipopolisacáridos, peptidoglicanos y posiblemente la manosa que forma parte de la estructura de la pared celular de las levaduras. Los oligosacáridos que contienen manosa han demostrado ser efectivos en la estimulación de proteína en la que se une este azúcar. Esta proteína atrae a la bacteria y estimula la cascada del sistema inmunológico del huésped.

Se han realizado estudios en los que se ha inducido inmunidad humoral a pollitos y pavos de 14 días de edad. Se les administró un lipopolisacárido de *Salmonella typhimurium* cepa SL684 vía intraperitoneal. Desde el primer día de edad se formaron tres grupos a los que se les proporcionó alimento medicado con virginiamicina a razón de 20 g/ton, alimento con 1 kg/ton de MOS y se trabajó también con un grupo control al que se le proporcionó alimento sin medicar. Después de la inyección del lipopolisacárido, se evaluó la temperatura cloacal cada ocho horas y se hizo recolección de muestras de hígado, bazo, bolsa de Fabricio y porciones intestinales a las 24 horas. En contraste con el grupo control las aves alimentadas con MOS no presentaron respuesta febril a las ocho horas posinoculación, aunque el peso del hígado e intestino estaba aumentado en comparación a los otros grupos. Las aves alimentadas con MOS conservaron su temperatura corporal después de la exposición a antígenos inflamatorios mientras que el grupo medicado con virginiamicina y el grupo control sin medicar presentaron temperatura corporal elevada.

## ❑ Actividad de los MOS en la integridad de la mucosa gastrointestinal

Los efectos benéficos de los MOS en la microflora del tubo gastrointestinal, la utilización de nutrientes y la estimulación del crecimiento se asocian con la integridad de la mucosa. En aves suplementadas con MOS 1 kg/ton y comparándolo con un grupo dosificado con virginiamicina (20 g/ton) se encontró a nivel histológico en la vellosidades que a los 14 días de edad el grupo de MOS presentaban un mayor grosor, peso de vellosidades, profundidad de criptas intestinales, grosor de capas musculares y número de células globulares. Asimismo, la conclusión fue que los MOS influyen en la morfología de las vellosidades, aunque no afectan su peso. También se determinó un aumento de proteína/ADN en la mucosa de yeyuno, incremento de enzimas como la maltasa, leucina aminopeptidasa y la fosfatasa alcalina.

En investigaciones adicionales realizadas por Savage *et al.* (1996) se encontró que los MOS mejoran la integridad de la mucosa intestinal. Éstos entonces reportaron una reducción en la profundidad de las criptas y un incremento en la relación del largo de las vellosidades con la profundidad de la cripta en pavos alimentados con MOS. Según los autores, es probable que dichos cambios sean por la capacidad de los MOS para mejorar la microflora intestinal y no a un efecto directo de estos sobre el tejido intestinal.

## ❑ Otros usos de los MOS

Es recomendable el suministro de los MOS a razón de 1 kg/ton de alimento durante toda la etapa de crecimiento. En pollo de engorda, el uso de los MOS ha generado resultados similares en peso y eficiencia de conversión alimenticia, respecto a los valores logrados por aves tratadas con bacitracina. Ambos grupos superaron en forma significativa al grupo control (sin tratamiento). En otro ensayo de similares características, donde se utilizaron pavos machos, los resultados fueron casi idénticos a los mencionados con anterioridad.

Los MOS y la bacitracina mejoraron el peso y la eficiencia alimenticia de manera similar; no obstante, al utilizar la combinación de ambos hubo un incremento considerable en el crecimiento y la utilización del alimento respecto a cualquiera de los dos aditivos utilizados por sí solos. En la misma experiencia se midió la longitud de las vellosidades, parámetro en el cual no se registraron diferencias en el grupo tratado con MOS al compararlo con el control (alimentación sin aditivos). Esto sugiere que los MOS mejoran el desempeño por medio de mecanismos diferentes al incremento de la longitud de las vellosidades. Resultados similares fueron registrados en una investigación con pavas.

De acuerdo con los resultados señalados en ambas investigaciones es posible concluir que los MOS son una alternativa o complemento práctico a la bacitracina. Por otra parte, los efectos de MOS han sido comparados con flavomicina, otro antibiótico de grado alimenticio utilizado ampliamente para mejorar el desempeño de pollos de engorda. El ensayo involucró 240 aves asignadas a cuatro tratamientos: control, flavomicina, MOS y la combinación de MOS y flavomicina. En otra investigación, fue medido el efecto de la adición de MOS y flavomicina ante la presencia de *Escherichia coli* sobre el crecimiento de pollos, desde los días 1 a 21. Se alimentó a los pollitos con uno de los siguientes tratamientos: una dieta control, suplementación con MOS, flavomicina o MOS en combinación con el antibiótico. En las semanas 1 y 3, ocho polluelos de cada grupo inoculados con *E. coli* se les muestreó el tejido intestinal y el hígado. Las aves expuestas a *E. coli* y alimentadas con MOS o flavomicina, lograron mayor peso y mejorar variables de ganancia de peso. El grupo no expuesto, alimentado con MOS, alcanzó mayores pesos a la segunda semana, mientras que el grupo tratado con el antibiótico mejoró el peso hasta la tercera semana.

## ❑ Soluciones laxantes

Las siguientes soluciones o mezclas son recomendaciones para procurar la evacuación del tubo GI cuando ha estado en contacto con sustancias tóxicas; por ejemplo: para tratar aves expuestas a toxinas botulínicas.

**Solución de melazas**

- Agregue 500 ml de melaza a 20 litros de agua y ofrezca la solución de bebida a los pájaros afectados alrededor de cuatro horas. Trate a las aves severamente afectadas por separado si ellas no pueden beber. Después del periodo de tratamiento vuelva a ofrecer agua con regularidad a las aves.
- Para los síntomas que resultan de la infección de Cryptosporidia sp a menudo referida como enteritis coronaviral, se utiliza como un tratamiento de soporte la administración de agua (1 000 litros de agua con 12 litros de melaza). Ofrecer esta solución por un periodo de 7-10 días (o más). Se asume que la melaza reemplaza ciertos minerales que se pierden por la diarrea durante la infección.

**Solución de sal Epsom**

Mezclar 66 kg de sal Epsom por tonelada de alimento o 23 kg por tinaco de 1 000 litros.

Ofrecer la mezcla sal Epsom como única fuente de comida por un día. Obviamente se deberá constatar que las aves comen. Se debe utilizar la solución de agua si las aves no comen. Si las aves son incapaces de comer o beber por sí mismas, se aplica un tratamiento individual con 1 cucharadita de sal Epsom por cada 40 ml de agua; coloque la solución en el buche del ave. Esta cantidad de la solución tratará 5-8 codornices o un pollo.

**Terapia con aceite de ricino**

Dosificar aves pesadas individualmente con 20-30 ml de aceite de ricino.

## Lecturas recomendadas

Argenzio, RA. Neuroimmune pathobiology of infectious enteric disease. In Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases, ed. Paul, PS, DH Francis, and DA Benfield. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1997; 412:21-29.

Baba, E, H Wakeshima, K Fukui, et al. Adhesion of bacteria to the cecal mucosal surface of conventional and germ-free chickens infected with *Eimeria tenella*. American Journal of Veterinary Research. 1992; 53:194-197.

Colina, AR, F Aumont, N. Deslauriers, et al. Evidence for degradation of gastrointestinal mucin by *Candida albicans* secretory aspartyl proteinase. Infection and Immunity. 1996; 64:4514-4519.

Copemen, M, J Matuz, AJ Leonard, et al. The gastroduodenal mucus barrier and its role in protection against luminal pepsins: the effect of 16, 16 dimethyl prostaglandin E2, carbopol-polyacrylate, sucralfate and bismuth subsalicylate. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1994; 9 Suppl 1:S55-59.

Crawford, JM. The oral cavity and the gastrointestinal tract. In Basic Pathology, Sixth Ed. eds. Kumar, V, RS Cotran, and SL Robbins. pp. 471-515. W.B. Saunders Company. 1997.

Elson, CO. In defense of mucosal surfaces: regulation and manipulation of the mucosal immune system. In Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases, ed. Paul, PS, DH Francis, and DA Benfield. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1997; 412:373-385.

Hoerr, FJ, WW Carlton, B Yagen. Mycotoxicosis caused by a singe dose of T-2 toxin or diacetoxyscirpenol in the diet of broiler chickens. Veterinary Pathology. 1981; 18:652-664.

Hofacre, CL, R Royman, B Gautrias, et al. Use of Aviguard and other intestinal bioproducts in experimental *Clostridium perfringens*-associated necrotizing enteritis in broiler chickens. Avian Diseases. 1998; 42:570-584.

Iji, PA. The impact of cereal non-starch polysaccharides on intestinal development and function in broiler chickens. World's Poultry Science Journal. 1999; 55:375-387.

Leeson, S and JD Summers. Commercial Poultry Nutrition. 2nd ed. pp. 35-47. University Books. Guelph, Ontario, Canadá. 1997.

Moon, HW. Comparative histopathology of intestinal infectious. In Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases, ed. Paul, PS, DH Francis, and DA Benfield. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1997; 412:1-19.

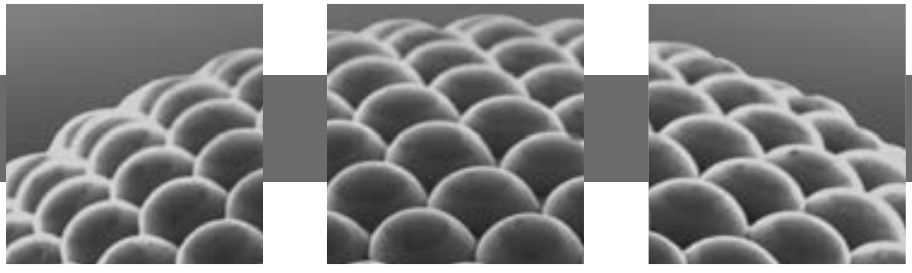
Riddell, C and XM Kong. The influence of diet on necrotic enteritis in broiler chickens. Avian Diseases. 1992; 36:499-503.

Siegel, PB, AS Larsen, CT Larsen, et al. Resistance of chickens to an outbreak of necrotic enteritis as influenced by major histocompatibility genotype and background genome. Poultry Science. 1993; 72:1189-1191.

Smith, AW, B Chahal, and GL French. The human gastric pathogen *Helicobacter pylori* has a gene encoding an enzyme first classified as a mucinase in *Vibrio cholerae*. Molecular Microbiology. 1994; 13:153-160.

Smits, CHM, A Veldman, and HJ Verkkade, et al. The inhibitory effect of carboxymethylcellulose with high viscosity on lipid absorption in broiler chickens coincides with reduced salt concentration and raised microbial numbers in the small intestine. Poultry Science. 1998; 77:1534-1539.

# Capítulo 20



# Farmacología pulmonar en aves

## Introducción

La producción avícola considera como una premisa fundamental la buena salud respiratoria de las aves, pues si ésta se deteriora las pérdidas en la producción podrían traducirse en costos elevadísimos. El principal problema infectocontagioso que abate a la industria avícola son las infecciones respiratorias que, en conjunto, representan aproximadamente del 70 al 80% de las causas de uso de antibacterianos. Además de los patógenos que lesionan al sistema respiratorio, hay otros que afectan a la industria avícola y que también ingresan a los organismos por vía aérea para luego diseminarse, por lo que la salud de los animales en la mayoría de los casos depende de la replicación que aquéllos tienen a nivel pulmonar.

Requiere atención especializada el árbol respiratorio de las aves debido a que es muy diferente al de los mamíferos. Por ejemplo, la cavidad torácica de las aves no está limitada por un diafragma, y la ventilación se logra por una sola vía, en la cual los sacos aéreos juegan el papel principal.

Como consecuencia, los pulmones son más bien rígidos y están fijados a la pared torácica. En las aves existen estructuras complejas como parte del intercambio gaseoso que no se presentan en los mamíferos.

Entre los principales factores que afectan la salud respiratoria de las aves se encuentran:

- Disminución del oxígeno disponible para realizar el intercambio gaseoso en el nivel del árbol respiratorio.
- Aumento del gasto cardiaco para cubrir la demanda de oxígeno, lo cual se relaciona con diversas enfermedades metabólicas como la ascitis y el bajo índice de conversión.
- Aumento de la colonización de patógenos bacterianos.
- Pérdida de la homeostasis en la termorregulación, que favorece el estrés calórico no controlado y la muerte.

## ❑ Anatomía y fisiología pulmonar

El aparato respiratorio de las aves se compone en general de los pulmones, sacos aéreos, tráquea, bronquios, vasos sanguíneos y nervios. A diferencia de los mamíferos, el sistema respiratorio de las aves se caracteriza por la ausencia de algunos órganos, como el laberinto etmoidal, y por la presencia de otros, como la siringe y los sacos aéreos. Las fosas nasales de las aves se localizan en la parte superior del pico, son relativamente cortas y estrechas, presentan una laringe craneal al comienzo de la tráquea y una laringe caudal o siringe localizada al extremo opuesto de la misma. La laringe craneal está constituida por el cartílago cricoides y los aritenoides, y tiene una epiglotis rudimentaria; carece de cuerdas vocales, por lo que sólo se le relaciona con el proceso respiratorio. La siringe, órgano de la fonación en las aves, se encuentra rodeada por el saco aéreo clavicular, en la bifurcación de la tráquea que posee membranas timpaniformes (externas e internas) que vibran al paso del aire y se distienden y pliegan en el interior de las vías respiratorias, produciendo los sonidos característicos de cada especie. La tráquea de las aves es hasta 2.7 veces más grande que la de los mamíferos en relación con la masa del animal, lo cual les permite tener una mayor capacidad ventilatoria, mejorando la resistencia al flujo de aire. Si en los mamíferos los bronquios se ramifican a través del parénquima pulmonar, en las aves, en cambio, los bronquios primarios se extienden de la bifurcación de la tráquea a la abertura de los sacos aéreos abdominales, llegando a un intrincado sistema anastomósico, con sólo dos ramas de bronquios secundarios. Los pulmones de las aves funcionan como conductos en los que el aire circula en un sentido, son pequeños y poco elásticos; carecen de serosa, por lo que están fijos a las costillas por medio de tejido conectivo, y se amoldan tan íntimamente a los espacios intercostales que aquellos huesos originan impresiones profundas y acanaladas sobre la cara costal convexa de cada pulmón.

En contraste con la respiración de los mamíferos, en la que el aire inspirado se mezcla con el residual dentro de las vías respiratorias, la de las aves mantiene un flujo continuo en el cual los sacos aéreos, órganos ausentes en los mamíferos, ventilan los pulmones de manera unidireccional, dándose el intercambio gaseoso en los parabronquios. El sistema de flujo unidireccional se lleva a

cabo mediante el sistema de conductos aéreos formados por los bronquios primarios, secundarios (medioventral, lateroventral, medio dorsal y laterodorsal) y terciarios (los parabronquios).

Dada la ausencia de un diafragma propiamente dicho, puesto que sólo existe un escaso desarrollo muscular, las costillas son las encargadas de dirigir los movimientos respiratorios y, por ello, cada tipo de bronquio está relacionado con los distintos sacos aéreos y un segmento torácico. Los sacos aéreos son receptáculos de aire que aparecen como apéndices con ramificaciones salientes del pulmón en varias direcciones, siendo intrapulmonares en aves en desarrollo y extrapulmonares en aves ya desarrolladas. Los sacos aéreos están conformados histológicamente por tres capas celulares: una endotelial, una conjuntival y una mesotelial. Los sacos aéreos son prácticamente invisibles al sacrificio, ya que pierden el aire contenido y sus paredes transparentes no son visibles a simple vista. Los sacos aéreos son nueve, ocho pares y uno impar, el interclavicular; pares son los cervicales, torácicos craneales, torácicos caudales y abdominales. La función fisiológica de los sacos aéreos es la reducción del peso específico del animal favoreciendo el equilibrio durante el vuelo y la natación, la movilidad de algunos huesos neumáticos (como el fémur), la termorregulación, la intensificación de los sonidos y la reserva de aire. En el aspecto reproductivo, los sacos aéreos abdominales de las aves macho inducen una disminución de la temperatura que rodea a los testículos, favoreciendo la espermiogénesis.

El aparato respiratorio superior en el nivel de la cavidad nasal filtra, humedece y calienta el aire que entra. Las partículas mayores a cuatro micrones quedan atrapadas en la superficie por la acción ciliar y el recubrimiento mucoso, para después eliminarse. La tráquea, bronquios primarios y la base de los bronquios secundarios también están recubiertos de cilios y moco que actúan para eliminar partículas más pequeñas que extrae del aparato respiratorio. Es muy importante destacar que en el nivel pulmonar las aves se encuentran desprovistas de mecanismos de respuesta inmune celular inmediata, lo cual favorece el establecimiento de procesos infecciosos agudos y de manera crónica después de una infección respiratoria. El ambiente de la caseta avícola es muy agresivo pues contiene polvo, amoniaco, exceso de humedad y un sinfín de microorganismos oportunistas y patógenos. En ese ambiente es relativamente fácil que los patógenos ataquen y dañen al sistema, de ahí que las grandes poblaciones de aves sean muy susceptibles a las enfermedades respiratorias.

## ❑ Respiración de las aves

Como se ha visto, las principales características de la actividad respiratoria de las aves son: los sacos aéreos (nueve en las aves domésticas), los huesos largos neumáticos, los conductos hexagonales de doble entrada que reemplazan a los alvéolos cerrados y la delgadez de la barrera gas/sangre, mayor aquí que en otras especies (véase **figura 20.1**). Estas características se vinculan con la disminución de la densidad corporal para facilitar el vuelo, aunque también se les encuentra relacionadas con la termorregulación y humectación de la columna de aire, y con la obtención de un volumen de aire residual que permita controlar la $P_{CO_2}$ y con ello el pH sanguíneo.

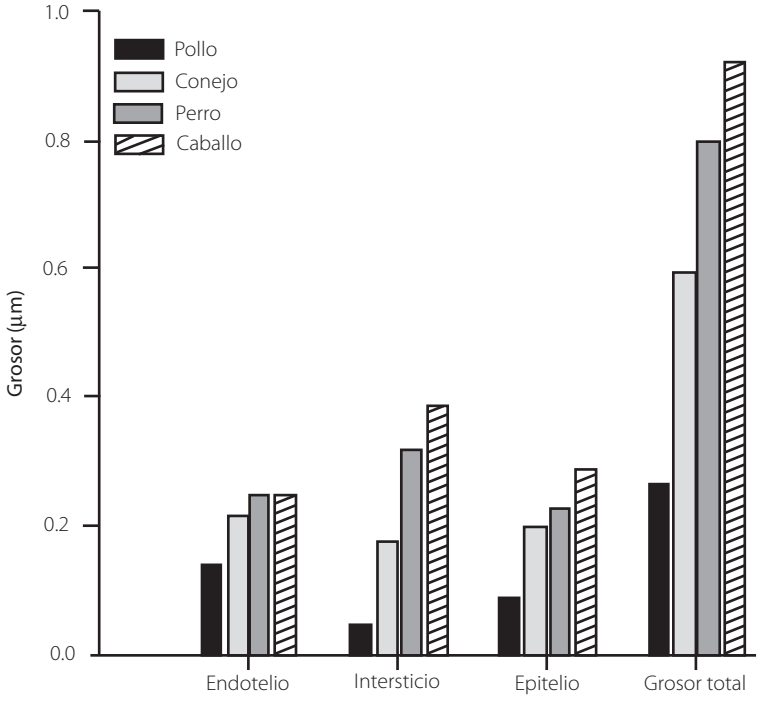



**Figura 20.1** Grosor de la barrera sangre/gas en pollos, conejos, perros y caballos.

## ❑ Mecánica respiratoria de las aves

Se ha dividido el proceso respiratorio de las aves en dos fases compuestas cada una por una inspiración y una espiración.

**Primera fase:** en la inspiración el aire penetra por la tráquea, bronquios dorsales, ventrales y laterales, hasta los sacos aéreos abdominales, momento en el que se da la primera espiración al fluir el aire de éstos a los bronquios recurrentes y parabronquios, sitio donde se realiza el intercambio gaseoso.

**Segunda fase:** en la inspiración el aire se desplaza desde los parabronquios hasta los sacos aéreos anteriores para iniciar la segunda espiración donde el aire llega a la tráquea saliendo al exterior.

Al exhalar, el aire es acarreado de la cabeza del ave al área de los pulmones en donde se lleva a cabo el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. El flujo de aire es inhalado directamente a los sacos aéreos abdominales, lo que significa una exposición constante a todo organismo presente en el aire inhalado. El alineamiento del eje entre los sacos aéreos es lo que permite que los flujos de aire logren ser efectivos para producir un flujo de entrada y salida continuo. Cuando se reduce la resistencia natural de estos pasajes aéreos por la presencia de *Mycoplasma* sp se pueden establecer con facilidad infecciones bacterianas secundarias.

Ya se ha dicho que el ambiente adverso de la caseta avícola, que contiene polvo (numerosas partículas suspendidas), amoniaco, humedad (mucha o poca) y microoorganismos, es capaz de sobrepasar al sistema respiratorio de las aves, de tal manera que éstas se tornan muy susceptibles a enfermedades respiratorias. Por ejemplo, es de entenderse que una tráquea larga y con moco y polvo genere tapones en pollitos que causen su muerte por asfixia, aun sin una infección más profunda.

## ❑ Transporte de $O_2$ en las aves

En las aves, al igual que en los mamíferos, el transporte de oxígeno en la sangre se realiza a través de la hemoglobina (Hb); esta unión se representa comúnmente con curvas sigmoideas en las cuales la variación del grado de saturación de la Hb con el oxígeno depende directamente de factores como la temperatura, el pH y la concentración de fosfatos, siendo el mioinositol 1, 3, 4, 5, 6 pentafosfato el fosfato más representativo en las aves. El intercambio gaseoso, como en todas las demás especies, se realiza debido al diferencial de concentraciones de gases que hay entre el exterior y el interior de los alvéolos. La sangre después de recorrer el organismo llega a los pulmones con un alto contenido en $CO_2$ y bajo en $O_2$, y en los sacos aéreos las concentraciones de estos gases son inversas, y la difusión ocurre entre las células que conforman los parabronquios y los capilares. Como se mencionó, los parabronquios están arreglados de manera hexagonal y en densa trama. Se les clasifica en dos categorías dependiendo del patrón de conexión con los bronquios secundarios y el tipo de irrigación: la mayoría, los parabronquios paleopulmonares, están conectados entre bronquios ventrales y dorsales y en ellos los gases fluyen de manera unidireccional. El otro tipo son los parabronquios neopulmonares, cuya presencia oscila entre el 0 y 20% del total de los parabronquios, y su promedio es de 10%. Este tipo de parabronquios conduce el aire en un patrón oscilatorio y se conecta de manera variable en pares con bronquios primarios, bronquios ventrales, dorsobronquios, laterobronquios o sacos aéreos. La luz de los parabronquios está constituida por epitelio no secretor, no ciliado y no estratificado. A diferencia de lo que se ve en un mamífero, con muchos macrófagos alveolares, en aves es raro este hallazgo, por lo que también es concebible la existencia de importantes diferencias en la bioquímica, en el tipo o magnitud de respuesta inflamatoria y ante estímulos agresores. Se postula, por ello, una menor capacidad de defensa contra *Mycoplasma* sp e infecciones bacterianas secundarias.

## ❑ Surfactante

Entre las diferentes especies la mayor eficiencia de captación de $O_2$ corresponde a los peces con valor cercano al 80%, le siguen las aves con un 30% y finalmente los mamíferos con un 20%. El flujo respiratorio de las aves, unidireccional vía parabronquios y sacos aéreos con una alta eficiencia de oxigenación, requiere de un buen surfactante. Al parecer este surfactante lo producen los neumocitos granulares tipo II. Se ha encontrado surfactante en las paredes atriales, sacos aéreos y parabronquios pero no en los capilares aéreos propiamente dicho. Se desconoce el mecanismo por el cual

se distribuye el surfactante. Se ha encontrado surfactante producido por neumocitos atriales tipo II y éste no llega hasta los capilares, proceso aparentemente análogo al surfactante de vías aéreas en los mamíferos, en los cuales el surfactante entra a los bronquiolos después de ser secretados por los neumocitos tipo II en el espacio alveolar. Se ha visto que la concentración de fosfolípidos contenida en el surfactante de las aves es inferior al de los cerdos (véase **cuadro 20.1**); no obstante, el surfactante es fácilmente absorbido y secretado en las interfaces aire/líquido, lo que le sugiere a un grupo de investigadores que la alta eficiencia del surfactante en aves depende, además de los fosfolípidos, de ciertas proteínas todavía no caracterizadas.

## ❑ Inmunidad pulmonar

Se ha descubierto que para lograr una óptima activación de macrófagos alveolares se requiere al menos de dos señales; la primera está dada por las linfocinas y la segunda por los lipopolisacáridos bacterianos. Se ha encontrado también que, a diferencia de los macrófagos de los mamíferos, que sintetizan L-arginina, los macrófagos de las aves requieren de fuentes exógenas de L-arginina para convertirla en un intermediario nitrógeno-activo por una vía de enzimas oxidativas. Este nitrógeno reactivo intermedio tiene una función tanto antineoplásica como antibacteriana. Cuando las aves inhalan partículas, éstas son eliminadas por el sistema respiratorio por varias vías, entre ellas destacan: la filtración aerodinámica, la depuración mucociliar y la fagocitosis. Es importante mencionar que el conocimiento existente acerca de las asociaciones inmunidad/sistema respiratorio de las aves aún es muy limitado, debido posiblemente a la complejidad anatómica y funcional de sus pulmones.

En las aves el tejido pulmonar cuenta con una serie de agregados linfáticos tanto en el nivel de la mucosa bronquial como en el nivel ciliar y que se insinúan notablemente a nivel intersticial. Estos agregados son la primera línea inmunológica de protección del ave, en vista de que, como se dijo, la presencia de macrófagos alveolares a nivel pulmonar en las aves es baja, llegando a ser hasta 20 veces menor que la observada en mamíferos. Por ello se ha sugerido la necesidad de estimulantes capaces de potencializar el número y la actividad fagocítica de los macrófagos a este nivel, quizá vía antigénica y con microinflamaciones controladas.

Existe controversia de si los macrófagos tisulares pueden movilizarse bajo condiciones de no inflamación de la superficie intersticial hacia las vías aéreas. En contraste, se ha comprobado que todo estímulo inflamatorio en las vías aéreas desencadena una eficiente migración de macrófagos y heterófilos a la superficie respiratoria, y se observa un alto grado de adhesión de macrófagos. Esto no ocurre en la misma magnitud con estimulaciones inmunológicas a nivel sistémico, en las que se observa una baja o nula modificación de las concentraciones fagocíticas pulmonares.

**Cuadro 20.1 Porcentaje de surfactante en lavados bronquioalveolares de pollos, patos y cerdos**

| Sustancia | Cerdos | Patos | Pollos |
|---|---|---|---|
| Fosfolípidos (% del lavado bronquioalveolar) | 74.1 ± 6.6 | 69.4 ± 16.7 | 39.8 ± 10.3 |
| % Fosfatidil colina del total de fosfolípidos | 88.1 ± 3.4 | 80.7 ± 5.4 | 81.9 ± 6.6 |

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) en las aves es, aparentemente, uno de los activadores más importantes del sistema de defensa de las citocininas. Se sabe también que al menos dos familias de quimocinas, denominadas quimocininas C-X-C y C-C, contribuyen al sistema inmunológico pulmonar, y se ha concluido que el balance entre las cininas pro y antiinflamatorias determina la magnitud de la respuesta inmune pulmonar. Por ello, se ha sugerido que para mejorar la respuesta inmune se utilicen lipopolisacáridos bacterianos como adyuvantes, así como otros enfoques más sofisticados tales como la transferencia de genes usando el adenovirus como transportador.

Como ya se expuso, la eliminación de partículas en el árbol respiratorio se da por filtración aerodinámica, depuración mucociliar y fagocitosis. El mecanismo preponderante para cada partícula depende directamente del tamaño de ésta, que es lo que determina su penetración en las vías aéreas. Las partículas grandes (3.7-7 μm de diámetro) son removidas en la cavidad nasal y en la tráquea proximal; las partículas intermedias (1.1 μm) son atrapadas en bronquios y parte en el pulmón y sacos aéreos craneales, mientras que las pequeñas partículas (0.091 μm) pasan directamente a los pulmones para finalmente ser atrapadas en los sacos aéreos abdominales.

Cuando se analizó el proceso de eliminación de partículas no tóxicas que tenían un diámetro aproximado de 0.18 μm, se observó que éstas no solamente eran fagocitadas por los macrófagos pulmonares libres de las aves sino que también eran removidas por las células epiteliales atriales e intersticiales de la porción infundibular de los sacos aéreos, y también fagocitadas por los macrófagos intersticiales. Debe apuntarse que el conocimiento acerca de este tipo de depuración y la del aparato respiratorio de las aves es aún insuficiente; debido a las características del recorrido del aire en el aparato respiratorio de las aves y de su exposición a los patógenos, en las aves es más frecuente que se produzca aerosaculitis que neumonías.

Dado lo anterior, resulta congruente que una línea de investigación de punta a nivel mundial sea la búsqueda de compuestos inmunoestimulantes que protejan activamente a las aves del efecto que tiene el ingreso de agentes patógenos a vías respiratorias. Por las respuestas observadas en las aves y la ausencia de un efecto pulmonar como consecuencia de estimulación sistémica, una sustancia inmunoestimulante tendrá que aplicarse por aerosoles. En tal caso y como ya se puntualizó, el tamaño de la partícula es crítico. En la industria avícola existen comercialmente aparatos de aspersión para soluciones o suspensiones simples con diferente tamaño de gota: aspersión gruesa (>100 micras), aspersión fina (50-100 micras) o aerosol (<50 micras), valores muy superiores al tamaño de las partículas que pueden ingresar al árbol respiratorio.

## ❑ Dosificación pulmonar

Durante décadas se ha acariciado la idea de la dosificación pulmonar como una vía atractiva de administración de un sinnúmero de fármacos, y ello ha dado paso a la búsqueda e investigación de vehículos especializados para su administración. Algunos excipientes (vehículos) pueden generar micropartículas, liposomas y nanopartículas y pudieran ser utilizados como promotores de la biodisponibilidad en los preparados para aplicación pulmonar. Con el empleo de esta vía y de dichas

formas farmacéuticas podría obtenerse una protección de los procesos enzimáticos, amén de brindar propiedades de liberación sostenida y estabilidad a los diversos fármacos.

Sin embargo, los efectos adversos de las microesferas y nanopartículas (10-500 nm) no están del todo definidos. Se ha demostrado que las primeras inducen daño tisular y al realizar un examen histopatológico se observa hemorragia pulmonar, eosinofilia e infiltrado neutrofílico. Estos daños disminuyeron al aumentar el tamaño de las nanopartículas.

Hay estudios comprobatorios de que las partículas de entre 2 y 5 μm (2 000-5 000 nm) de diámetro atraviesan con facilidad las estructuras respiratorias superiores y se depositan en pulmones. Otras investigaciones definen que el tamaño ideal para la dosificación vía pulmonar es de 2 a 3 μm, a fin de que los macrófagos alveolares fagociten eficientemente y se disminuyan así los efectos adversos que pudieran producir los preparados.

En la medicina veterinaria es importante establecer la relación costo-beneficio para que el uso de un producto sea redituable amén de útil. En la industria avícola en ocasiones se tratan miles de aves por granja o caseta, así que para la elección de una terapia antibacteriana adecuada es de suma importancia estimar la eficacia clínica tanto como el rendimiento económico y no basar la toma de decisiones en percepciones superficiales. Por ejemplo, el costo de los preparados y el proceso de nebulización en la industria avícola podría parecer económico y farmacológicamente correcto, pero los pocos estudios que se han realizado han demostrado que si el preparado no contiene un vehículo especial que obligue al principio activo a formar nanopartículas, la distribución se limita a las vías respiratorias altas. En evaluaciones realizadas con la administración de enrofloxacina comercial nebulizada durante 30 minutos a una dosis correspondiente a 10 mg/kg y en un lugar cerrado, se encontró que las concentraciones pulmonares iniciales son altas pero disminuyen muy rápido teniendo menos de dos horas de concentración de enrofloxacina en pulmón. Las concentraciones séricas obtenidas por esta forma de nebulización son muy bajas, comparado con una administración oral de 10 mg/kg (véase **figura 20.2**). Aunque la $C_{máx}$ está por arriba de la concentración mínima inhibitoria (CMI) más de 12 veces, el tiempo en que esto ocurre es muy corto y no se cumple con una relación AUC/CMI > 125, que es lo requerido para tener un efecto óptimo de la enrofloxacina. El impacto clínico de esta maniobra será entonces inferior al logrado con una dosificación adecuada y bien ejecutada de enrofloxacina vía oral en el agua de bebida.

En otro estudio se encontró que las concentraciones de ampicilina nebulizada administrada a pollos en dosis de 20 mg/kg en el árbol respiratorio alto y bajo además de en la sangre, la tasa más alta se encontraba en las porciones del árbol respiratorio alto; en pulmones la concentración fue muy baja y aún más baja fue la de la sangre (**figura 20.3**). Estos estudios no se han realizado con preparados de partículas pequeñas o vehículos que les confieran una mayor penetración a nivel pulmonar o a la sangre; tampoco se han emprendido análisis del daño tisular causado por la nebulización.

Un aspecto que debe resolverse para esta vía de administración es el impacto en el medio ambiente del principio activo en la cama y la modificación de la residualidad del principio activo en carne y huevo. Por lo anterior, los autores no recomiendan esta terapia antimicrobiana mientras no se avance en la forma farmacéutica. En contraste, vemos como una oportunidad interesante la aplicación de sustancias con capacidad inmunoestimulante.

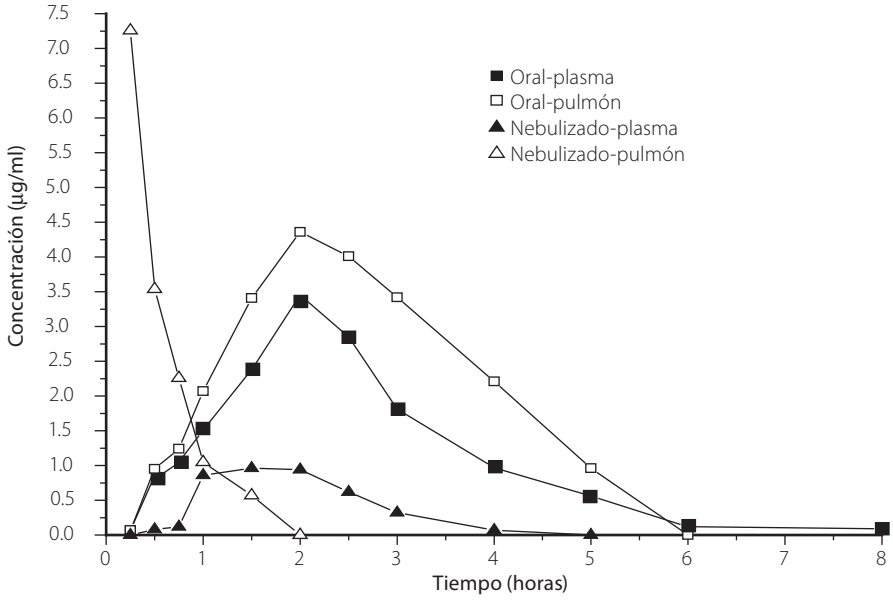



**Figura 20.2** Farmacocinética de enrofloxacina a dosis de 10 mg/kg en pollo por vía oral y nebulizado durante 30 minutos.

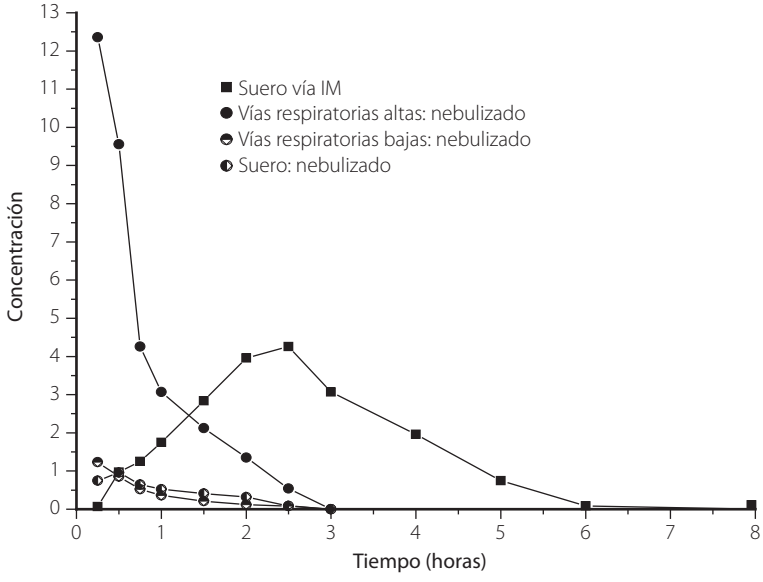



**Figura 20.3** Farmacocinética de ampicilina a dosis de 20 mg/kg en pollo por vía IM y nebulizado.

**Cuadro 20.2 Enfermedades del aparato respiratorio en aves**

| Enfermedad | Agente causal | Comentarios |
|---|---|---|
| Enfermedad respiratoria crónica complicada | *Mycoplasma* sp | Se complica con *E. coli*, *Pasteurella* sp, enfemedad de Marek, HCI, infección de la bolsa de Fabrizio, aflatoxicosis, bronquitis infecciosa, ENC, laringotraqueítis aviar, cambios de temperatura y de flujo de aire. |
| Coriza infecciosa | *Haemophilus paragallinarum* | Se complica con *Mycoplasma* sp, *Pasteurella* sp, bronquitis infecciosa, ENC, laringotraqueítis aviar, viruela aviar, cambios de temperatura y de flujo de aire. |
| Cólera aviar | *Pasteurella multocida* | |
| Sinusitis infecciosa (pavos) | *Mycoplasma gallispeticum* | |
| Clamidiosis | *Chlamydia psittaci* | |

## ❑ Fármacos que se utilizan en diversas enfermedades respiratorias

Las infecciones bacterianas y virales son las principales causas de enfermedades del aparato respiratorio de las aves, aunque existen también las ocasionadas por parásitos, hongos (y sus metabolitos) y hasta por el polvo. Cuando se trata de las enfermedades virales se procura lograr su control con vacunas dado que no existen tratamientos específicos, los cuales se emplean para evitar complicaciones bacterianas.

Los padecimientos aviares asociados a bacterias que pueden recibir tratamiento se resumen en el **cuadro 20.2.**

El tratamiento de las alteraciones de las vías respiratorias tiene dos objetivos: combatir las causas y detener los daños. El tratamiento etiológico incluye el uso de fármacos antiinfecciosos (enrofloxacina, sulfonamidas, clortetraciclina y tilosina entre otros), antiparasitarios y antialérgicos. El tratamiento sintomático cumple la función primordial de garantizar la permeabilidad de las vías aéreas y permitir una adecuada respiración. Una práctica que puede ayudar a mejorar el estado de salud de las aves afectadas por problemas respiratorios es la aplicación de fármacos que actúen en el aparato respiratorio, que la industria avícola no utiliza con la frecuencia necesaria por cuestiones económicas. En el presente escrito se dará un breve panorama de los productos que pueden emplearse como terapia adjunta a la administración de antimicrobianos.

## ❑ Modificadores de las secreciones respiratorias

Se clasifican en cuatro categorías:

### Mucolíticos verdaderos

Son los que actúan directamente en el moco y provocan una modificación estructural que disminuye su viscosidad y adhesividad y produce una secreción fluida. Rompen los enlaces, a menudo disulfuro, entre las cadenas glicoproteínicas del moco. La mayoría de estos compuestos son agentes reduc-

tores o enzimas proteolíticas. La viscosidad y elasticidad de las secreciones disminuye y la actividad ciliar se normaliza. En el grupo de los mucolíticos verdaderos se encuentra la acetilcisteína.

### Acetilcisteína

Su nombre correcto es *N*-acetil-L-cisteína y es un derivado acetilado del aminoácido cisteína. Su efecto mucolítico se utiliza en casos en los que haya o pudiera haber obstrucción de las vías respiratorias y la producción de moco fuera escasa o densa, pudiendo tornarse en un tapón al mezclarse con las partículas de polvo de la caseta o galpón.

Al administrarla por vía oral su absorción es casi completa. El compuesto pasa por un proceso de metabolismo extenso de primer paso, lo que resulta en una pobre biodisponibilidad del compuesto original.

Aún no se ha establecido una dosis que aplique en todos los casos, pero se han administrado hasta 800 mg/kg sin que se produzcan efectos negativos y más aún, en un estudio realizado por Valdivia *et al*., 2001, se determinó que la acetilcisteína es funcional como antídoto contra varios tóxicos y agentes carcinogénicos, incluyendo aflatoxina $B_1$ ($AFB_1$). En ese estudio se suplementó en la dieta con acetilcisteína para aminorar los efectos de la intoxicación subaguda con $AFB_1$ en pollos de engorda. Los pollos de engorda tratados con aflatoxina $B_1$ más acetilcisteína fueron parcialmente protegidos contra efectos dañinos en variables diversas como el peso del ave (57.8%), aumento de peso diario (49.1%), índice de conversión alimenticia (21.4%), concentración de proteína hepática y en plasma (45.2, 66.7%), alanina aminotransferasa en plasma (67.4%), glutatión-*S*-transferasa hepática (18.8%), y concentración reducida de glutatión en el hígado (75.0%). Registraron, además, una menor disminución de lesiones hepáticas como textura friable y esteatólisis microvesicular, resultados que sugieren que la acetilcisteína protegió contra los efectos negativos de la $AFB_1$ en el rendimiento, integridad del hígado y del daño renal, así como en las alteraciones bioquímicas inducidas por $AFB_1$ en pollos de engorda.

## ❑ Mucorreguladores

Modifican la síntesis y características del moco y actúan sobre las propias células. Regularizan directamente la producción del moco por la célula en lugar de alterar su consistencia; de esta forma disminuyen los riesgos que suponen la modificación excesiva de producción y el aumento de la viscosidad. De hecho, la elasticidad y viscosidad del moco se normalizan con independencia de que esté aumentada o disminuida su producción. En este grupo los principales representantes son la bromhexina y el ambroxol (metabolito de la bromhexina).

### Bromhexina

Es una benzilamina con propiedades expectorantes y mucorreguladoras. Facilita el acceso de antibióticos y antimicrobianos al lugar de infección, favorece la producción de sustancia surfactante alveolar y normaliza el funcionamiento de los cilios. Mejora la fluidez del moco y regula su producción.

### *Farmacodinamia*

Regula la producción de moco bronquial a menudo aumentando su cantidad neta y modificando la acción de las células secretoras. Reduce la viscosidad del moco e incrementa la actividad ciliar traqueobronquial.

### *Farmacocinética*

En pollos y pavos a los que se administró 1 mg/kg/día/5 días, la $Cp_{máx}$ se logró entre las dos a cuatro horas. La vida media de eliminación es de cuatro a cinco horas. El 80% de la dosis administrada se elimina a las 24 horas de haberse administrado.

### *Indicaciones y dosis*

Para el tratamiento de enfermedades respiratorias en las que la limpieza del aparato mucociliar está afectada y el moco producido es muy viscoso, se usa sola o en combinación con antimicrobianos. La dosis recomendada es de 0.5 mg/kg/día/5 días.

### *Residuos*

Se recomienda un retiro de entre 24 a 48 horas después de la última administración, dado una ingesta diaria admisible (ADI) toxicológica de 0.3 µg/persona. No se recomienda para gallinas productoras de huevo para plato.

## Ambroxol

El ambroxol es un metabolito de la bromhexina y su acción es similar a la de ésta. Entre las propiedades de este fármaco se encuentra que estimula la producción de un surfactante. Tiene acción expectorante y mucolítica e incrementa la frecuencia vibratoria del aparato respiratorio, favoreciendo el incremento de la concentración de antibióticos en el tejido broncopulmonar.

### *Farmacodinamia*

Regula la producción de moco, por lo general mediante el aumento de su producción con una franca disminución de la adhesividad y viscosidad; estos efectos se traducen en una expectoración más fácil. Al parecer logra aumentar las concentraciones de algunos antibióticos e incluso de anticuerpos en las secreciones bronquiales. Aún no se conoce la forma precisa como logra todos esos efectos, pero se especula que depende directamente de la fragmentación de la glicoproteína esencial del moco, e incrementa así la cinética de intercambio de fluidos a dicho nivel, esto es, aumenta el volumen de secreciones fluidas.

*Indicaciones y dosis*

El clorhidrato de ambroxol está indicado en todo tipo de procesos broncopulmonares que cursan con aumento de la viscosidad y adherencia del moco, en los que es necesario mantener el aparto respiratorio libre de secreciones. Si se toma en cuenta el beneficio derivado de promover el ingreso del antibiótico en el árbol respiratorio al tiempo que se logra un efecto mucolítico o de fluidificación de moco, entonces se verá la utilidad de llevar a cabo la asociación de un agente mucolítico como el ambroxol o la bromhexina con un antibacteriano, en el caso particular de la enfermedad respiratoria crónica complicada.

Los autores evaluaron el ambroxol y la bromhexina como mucolíticos en animales afectados con enfermedad respiratoria crónica complicada, concluyendo que la viscosidad de las secreciones del árbol bronquial aumentó en las aves tratadas con ambroxol y disminuyó en los animales tratados con bromhexina; se observó también que la naturaleza física (dinas/$m^3$) y en segundos de adhesividad de las secreciones del árbol bronquial fueron superiores con relación a los animales tratados con ambroxol.

## ❑ Expectorantes

Aumentan el volumen de moco, modifican la fase coloidal, incrementan la fase acuosa de la película secretora y suelen utilizarse como complemento de otros tratamientos.

Causan efectos importantes, y su empleo se asocia con el riesgo de producir alteraciones excesivas con secuelas irreversibles sin mejora de los síntomas. Aunque se han utilizado durante décadas, su utilidad está por comprobarse. Existen tres tipos de compuestos:

1. Agentes tensoactivos: actúan mediante un simple efecto en la fase líquida, fluidifican la fase de gel y rompen los enlaces electrostáticos del moco.
2. Hidrantes: hidratan la película secretora de varias maneras. Además de su efecto hidratante directo, despolimerizan los complejos proteicos y favorecen la expectoración. Tienen una acción indirecta que irrita las mucosas, y se acompaña de otra que excita los receptores mucosos y submucosos, lo que provoca una estimulación parasimpática que aumenta la secreción de moco. En este grupo pueden encontrarse: i) expectorantes salinos, como los yoduros de potasio, de sodio, de calcio, el cloruro de amonio y el dihidroyoduro de etilendiamina; ii) compuestos fenólicos, como el guayacol, la guaifenesina y el bálsamo de Tolú; iii) terpenos como la terpina y eucalipto; iv) benzoato de sodio, muy volátil y fácilmente absorbible, ataca a los grampositivos gracias a sus propiedades antisépticas.

   **(i) Expectorantes salinos: preparaciones de yodo**

   El yoduro de potasio posee la característica de aumentar la secreción de moco en un 150%. El dihidroyoduro de etilendiamina se emplea como fuente nutricional de yodo y resulta útil para tratar enfermedades respiratorias leves, como irritaciones de faringe.

**(ii) Compuestos fenólicos: guayacol**

Se utilizan en los casos de enfermedades bronquiales crónicas. No se observa un cambio significativo en la viscosidad o el volumen de secreciones, aunque la eliminación de partículas en las vías respiratorias aumenta.

**(iii) Eucalipto**

Su nombre genérico es *Eucalyptus globulus* y pertenece a una familia de árboles de la familia *Myrtaceae*. El aceite esencial de *Eucalyptus globulus* se llama *Eucalypti aetheroleum* y contiene pinena, limonera, e ingredientes como el eucaliptol, p-cimena, gerianol, camfeno, euglobales, quericitina, quericitina, rutosida y la metilfalvona eucaliptina.

La medicina homeopática lo usa en casos de tos con fiebre; se ha demostrado que tiene ciertas propiedades antibacterianas y antimicóticas. La dosis oral es de 0.3 a 0.6 g de preparado homeopático de *Eucalypti aetheroleum*. Se absorbe rápidamente en el estómago e intestino y se elimina principalmente por vía pulmonar.

3. Desecantes: en el tratamiento de la hipersecreción clara se usan parasimpaticolíticos como la atropina, bajo el riesgo de producir efectos secundarios como sequedad extrema, trastornos gastrointestinales y aun cardiacos.

## ❑ Broncodilatadores

Son indicados cuando existen sospechas de constricción bronquial debido a la presencia excesiva de secreciones o cuando la ventilación alveolar deba mejorarse. En este grupo se encuentran las metilxantinas, los estimulantes adrenoceptores y los broncodilatadores antimuscarínicos.

### Metilxantinas

Esta familia incluye la teofilina, aminofilina, teobromina y la cafeína.

#### *Farmacodinamia*

Son derivados purínicos y se encuentran de manera natural en diferentes elementos. En concentraciones terapéuticas bloquean a los receptores de la adenosina y causan un efecto antiasmático. De acuerdo a la concentración plasmática, las metilxantinas pueden producir una broncodilatación importante, que se potencia en presencia de β-agonistas. Entre la teofilina y los β-agonistas$_2$ se da una potenciación sinérgica, y su empleo simultáneo cancela los efectos indeseables. Son estimulantes del sistema nervioso central y del aparato cardiovascular, aumentan las secreciones gastrointestinales y tienen acción diurética. Asimismo favorecen la contracción muscular esquelética y relajan la musculatura lisa de las vías biliares

### *Indicaciones y dosis*

No se usan en la terapia aviar pues su margen terapéutico es estrecho. La teofilina y otras metilxantinas han sido usadas como broncodilatadores desde hace más de 60 años, pero con la aparición de β-agonistas inhalados sus indicaciones y usos han disminuido.

## β-agonistas adrenoceptores (de receptores$_2$)

En este grupo se encuentran el clembuterol, albuterol y la terbutalina, que son compuestos muy eficaces y de efecto rápido. No se utilizan en la terapia aviar, quedando su uso restringido a la medicina humana.

### *Farmacodinamia*

Inhiben parcialmente la liberación de mastocitos y de acetilcolina y la activación de receptores muscarínicos, por lo que no hay constricción bronquial, y disminuyen las secreciones. Pueden actuar también sobre receptores $\beta_1$ y su acción se observa en el nivel cardiovascular. Pueden administrarse tanto por vía oral como por vía respiratoria, presentando buena absorción en ambos casos.

### *Antimuscarínicos*

En este grupo se encuentran la atropina y el ipratropio, que no se emplean en aves. Su efecto básico es de relajación del músculo, lo que genera broncodilatación y disminución de las secreciones bronquiales.

### *Solución astringente*

Esta solución se utiliza para tratar aves jóvenes con síntomas de enfermedades de crecimiento deficiente no muy comunes. Se usa también en aves con enfermedad respiratoria que origine una gran cantidad de moco. La solución ayuda a eliminar el moco y permite su fácil expulsión.

Se prepara diluyendo 5 L de vinagre de sidra de manzana en 1 000 L de agua. El tanino en el vinagre de manzana ayuda a remover todo el moco o recubrimiento del pico, de la faringe o del tubo intestinal; genera una leve irritación que causa un reflejo vagal de aumento en la fluidez del moco. Se postula que los nutrientes y los fármacos serán absorbidos de una manera más rápida y eficiente. El tratamiento consiste en suministrar esta solución como única bebida durante un día, acción que debe repetirse después de dos o tres días.

## Lecturas recomendadas

Arp L.H. A morphologic study of bronchus-associated lymphoid tissue in turkeys. Am. J. Anat. 1990; 189:24-34.

Casadevall A. Return to the past: the case for antibody-based therapiesin infectious diseases. Clin. Infect. Dis. 1995; 21:150-161.

Fagerland J.A., Arp L.H. Distribution and quantitation of plasma cells, T lymphocyte subsets, and B lymphocytes in bronchus-associated lymphoid tissue of chickens: age related differences. Reg. Immunol. 1993; 5:28-36.

Fagerland J.A., Arp L.H. Structure and development of bronchus-associated lymphoid tissue in conventionally reared broiler chickens, Avian Dis. 1993; 37:10-18

Fedde M.R. Relationship of structure and function of the avian respiratory system to disease susceptibility, Poult. Sci. 1998; 77:1130-1138.

Hayter R.B., Besch E.L. Airborne particle deposition in the respiratory tract of chickens, Poult. Sci. 1974; 53:1507-1511.

Lenski R.E. Bacterial evolution and the cost of antibiotic resistance. Internal Microbiol. 1998; 1:265-270.

Maina J.N., Africa M. Inspiratory aerodynamic valving in the avian lung: functional morphology of the extrapulmonary primary bronchus, J. Exp. Biol. 203:2865-2876; Camb. Philos. Soc. 2000; 77:97-152.

Maina J.N., Cowley H.M. Ultrastructural characterization of the pulmonary cellular defenses in the lung of a bird, the rock dove, *Columba livia*, Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1998; 265:1567-1572.

Myers R.K., Arp L.H., 1987; Nganpiep L.N., Maina J.N. Composite cellular defence stratagem in the avian respiratory system: functional morphology of the free (surface) macrophages and specialized pulmonary epithelia, J. Anat. 2002; 200:499-516.

Ochs D.L., Toth T.E., Pyle R.H., Siegel P.B. Cellular defense of the avian respiratory system: effects of *Pasteurella multocida* on respiratory burst activity of avian respiratory tract phagocytes. Am. J. Vet. Res. 1988; 49:2081-2084.

Ohshima K., Hiramatsu K. Distribution of T cell subsets and immunoglobulin-containing cells in nasal-associated lymphoid tissue (NALT) of chicken, Histol. Histopathol. 2000; 15:713-720.

Rees S, Dalamani G, and Kaspers B. The avian lung-associated immune system: a review. Vet. Res 2004; 37:311-324

Santoni G. Neonatal capsaisin treatment affects rat thymocyte proliferation and cell death by modulating substance P and neurokinin-1 receptor expression. Neuroimmunomodulation. 2005; 11:160-72.

Senchina, David S.; McCann, Dustin A.; Asp, Jessica M.; Johnson, Jack A.; Cunnick, Joan E.; Kaiser, Mark S.; Kohut, Marian L. Changes in immunomodulatory properties of *Echinacea* spp root infusions and tinctures stored at 4°C for four days. Clinica Chimica Acta. 2004; 355:67-82.

Singer RS. Potential impacts of antibiotic use in poultry production. Avian Diseases. 2006; 50: 161-72.

Stearns R.C., Barnas G.M., Walski M., Brain J.D. Deposition and phagocytosis of inhaled particles in the gas exchange region of the duck, *Anas platyrhynchos*, Respir. Physiol. 1987; 67:23-36.

Tomoda K, Ohkoshi T, Kawai Y, Nishiwaki. Preparations and properties of inhalable nano composite particles: effects of the temperature at a spray-dryer inlet upon the properties of particles. Bioonterfaces. 2008; 61:138-144.

Toth T.E., Siegel P., Veit H. Cellular defense of the avian respiratory system. Influx of phagocytes: elicitation versus activation. Avian Dis. 1987; 31:861-867.

Ungemach FR. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. International Journal of Medical Microbiology. 2006; 41:33-38.

Walter BM, Tijdschrift Voor Diergeneeskunde. Immunostimulatory effect of dietary oregano etheric oils on lymphocytes from growth-retarded, low-weight growing-finishing pigs and productivity. 2004; 129:178-81.

# Glosario

**Abiótico:** Término utilizado para describir algo caracterizado por la ausencia de vida o la incompatibilidad con la vida. En toxicología y ecotoxicología, se refiere a procesos físicos (p. ej., calor, luz solar) o químicos (p. ej., hidrólisis) capaces de modificar las estructuras químicas.

**Activación metabólica**: Biotransformación de sustancias químicas relativamente inertes a metabolitos biológicamente reactivos.

**Aditivo:** Sustancia o producto utilizado para dar olor, sabor, color, conservar, prevenir la compactación, la oxidación, producir emulsificación o acidificación en los alimentos. También se consideran como tales, aquellas sustancias que, administradas en las raciones de los animales, ejercen sobre los mismos una actividad preventiva o curativa contra agentes nocivos de ocurrencia común.

**Aditivo alimentario:** Cualquier sustancia añadida intencionadamente a los alimentos (en general, en pequeñas cantidades) para mejorar su aspecto, su aroma, su textura o su capacidad de conservación, salvo aquellas que se añaden exclusivamente por motivos de nutrición, pero que incluyen aditivos de piensos que pueden constituir residuos desde el punto de vista de la alimentación humana, así como los materiales de acondicionamiento que puedan incorporarse a ésta, además de otros contaminantes.

**Adyuvante:** Sustancia que facilita que un antígeno sea reconocido mejor por el sistema inmunológico, propiciando respuestas estables y de mayor duración.

**Agonista parcial:** Fármaco que tiene afinidad por un receptor, pero que posee un grado menor de actividad intrínseca. Puede actuar como agonista o antagonista, según exista un agonista puro (en cuyo caso actuará como antagonista) o no (actuará como agonista).

**Agonista y agonista parcial:** Un agonista es un fármaco capaz de activar totalmente el sistema efector cuando se une al receptor. Un agonista parcial produce un efecto menor al efecto máximo, aun cuando se saturan los receptores. En presencia de un agonista total, un agonista parcial actúa como inhibidor.

**Alergeno:** Este descriptor se puede aplicar a cualquier sustancia que produce una reacción alérgica.

**Alergia:** Término amplio aplicado a síntomas de enfermedad luego de la exposición a una sustancia (alergeno) con la que se tuvo contacto anterior. A menudo, ésta es una sustancia clasificada como inocua. En esencia, se trata de una disfunción del sistema inmunológico.

**Aminoglicósidos:** A este grupo pertenecen: estreptomicina y dihidroestreptomicina (espectro reducido), neomicina y kanamicina (espectro extendido) y gentamicina, amikacina, tobramicina y netilmicina (amplio espectro). Su uso es limitado, debido a su toxicidad. Tienen su principal actividad contra los gramnegativos; son poco absorbidos en el tracto gastrointestinal, se ligan pobremente a las proteínas, se distribuyen al espacio extracelular, su excreción es renal, son básicos, solubles en agua, actúan mejor en medio básico. Es común la aparición de resistencia cruzada, todos son potencialmente tóxicos al riñón y al octavo par craneal. Se difunden muy poco en lípidos y se excretan sin modificación en la orina. Tienen acción bactericida (inhibición de la síntesis de proteínas) y buen efecto posantibiótico, actúan rápidamente. Su acción puede ser bloqueada por iones divalentes, hiperosmolaridad, bajo pH y anaerobiosis. Son de elección para tratamientos contra *E. coli*, *Enterobacter* sp, *Proteus* sp, *Klebsiella* sp y algunos grampositivos (*S. aureus*, *Streptococcus* sp y *Mycobacterium* sp).

**Anoxia:** Carencia del oxígeno. Las células del cerebro necesitan el oxígeno para permanecer vivas. Cuando el flujo de la sangre al cerebro se reduce o cuando el oxígeno en la sangre es demasiado bajo, se dañan las células del cerebro.

**Antagonista químico:** Se trata de un fármaco que interactúa directamente con otro que está siendo antagonizado, ya sea removiéndolo o evitando que alcance su sitio de acción. Un ejemplo es el dimercaprol, quelante de plomo y otros metales tóxicos.

**Antagonistas competitivos e irreversibles:** Los antagonistas competitivos son fármacos que se unen de manera reversible al receptor sin activar al sistema efector asociado al receptor. En presencia de un antagonista competitivo, la curva logarítmica dosis-respuesta es desplazada hacia dosis mayores, pero se alcanza el mismo efecto máximo. Al contrario, un antagonista irreversible provoca una disminución del máximo, sin cambios en la curva dosis-respuesta en el eje de la dosis, a menos que estén presentes receptores de reserva. Los efectos de un antagonista competitivo pueden ser superados agregando más agonista. Los efectos de un antagonista no competitivo no pueden ser superados agregando más agonista. Los antagonistas competitivos aumentan la $ED_{50}$; los antagonistas irreversibles no la afectan (a menos que existan receptores de reserva).

**Antagonistas fisiológicos:** Un antagonista fisiológico es un fármaco que se une a un receptor produciendo un efecto opuesto al producido por otro fármaco, es decir, lo antagoniza. Difiere del antagonista farmacológico porque éste se une al mismo receptor que el agonista; el antagonista fisiológico se une a un receptor diferente al del agonista. Un ejemplo común es el antagonismo de la acción broncoconstrictora de histamina (mediada por receptores de histamina) por adrenalina (mediada por receptores β adrenérgicos).

**Antibióticos:** Son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos vivos (actinomicetos, hongos, bacterias, etc.), capaces de provocar la muerte o lisis de otros microorganismos vivos. Conocida la estructura química de muchos antibióticos y los sitios activos dentro de la molécula de los mismos, el químico-orgánico farmacológico, ha sido capaz de establecer modificaciones químicas en la estructura original, para introducir cambios en las acciones farmacológicas de estos agentes, con el objetivo de ampliar su espectro farmacológico antibacteriano, hacerlo más selectivo o disminuir efectos colaterales adversos.

**Antígeno:** Sustancia que estimula la formación de anticuerpos de un animal y reacciona de manera observable con el anticuerpo específico.

**Antibacterianos:** Son quizá las moléculas de mayor uso en la práctica clínica en aves. Como las poblaciones de riesgo son de gran magnitud, en su mayoría se aplican masivamente por dos vías principales: el agua de bebida y el alimento. *Clasificación*. De acuerdo con el mecanismo de acción se clasifican en: 1. Los que interfieren con la síntesis de la pared celular (inhibición de la transpeptidación); ejemplo, betalactámicos. 2. Los que producen inhibición de la función de la membrana celular: anfotericina B, azoles, polienos, polimixinas. 3. Los que producen inhibición de la síntesis de proteína: aminoglicósidos, tetracicilinas, macrólidos y lincosamidas. 4. Los que producen inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos: quinolonas, rifampicina, sulfonamidas, trimetoprim. De acuerdo con su actividad se clasifican en: *Bacteriostáticos*: aquellos que inhiben "temporalmente" el desarrollo de algún microorganismo. *Bactericidas*: medicamentos que producen la muerte del microorganismo.

**Ataxia:** Un problema de la coordinación del músculo no debido a la apraxia o la debilidad, a la rigidez o a la pérdida sensorial. Causado por la lesión del cerebro o del ganglio basal. Puede interferir con la capacidad de una persona de caminar, hablar, comer y realizar otras tareas del cuidado de uno mismo.

**Atrofia:** Pérdida o disminución de tamaño de una célula de un tejido fino, de un órgano, o de una parte del cuerpo causado por la carencia del alimento, de la inactividad, o de la pérdida de fuente de nervio.

**Bactericidas:** Son antibióticos o quimioterápicos capaces de provocar la lisis bacteriana o destrucción de los microorganismos. Son bactericidas por ejemplo: las penicilinas, las cefalosporinas, los antibióticos polipeptídicos, aminoglicósidos (dosis altas).

**Bacteriostáticos:** Son agentes antibacterianos, que impiden el desarrollo y la multiplicación de los microorganismos, pero que no los destruyen. Requieren el complemento del sistema inmunológico

defensivo del huésped, para dominar definitivamente la infección. Son ejemplos de bacteriostáticos las sulfonamidas, las tetraciclinas y el cloranfenicol.

**Barrera hematoencefálica (BHE):** Se encuentra en todos los vertebrados, se caracteriza por la presencia de uniones estrechas entre las células epiteliales de los capilares cerebrales, los cuales carecen por lo tanto de poros, adicionalmente se encuentran prolongaciones de los astrocitos que cubren completamente la red de capilares cerebrales con excepción de algunos sitios como la hipófisis, la glándula pineal y el plexo coroides. Esto impide el paso de pequeñas moléculas, péptidos y fármacos que logran penetrar a otros tejidos. Las sustancias liposolubles de bajo peso molecular o aquellas que presentan afinidad por mecanismos transportadores localizados en la BHE, logran acceder al parénquima cerebral.

**Betalactámicos:** Incluyen las penicilinas, monobactámicos, cefalosporinas y carbopenemas. Todos tienen en común el anillo betalactámico, el cual es esencial para su actividad antibacteriana, misma que la ejercen sobre los grampositivos. Su mecanismo de acción es el rompimiento de la pared celular, porque se unen a una gran variedad de proteínas, lo cual conduce a la lisis bacteriana. Los primeros betalactámicos conocidos fueron las penicilinas naturales: G y V, cuyas características más relevantes son: sensibilidad a enzimas betalactamasas, sólo activas contra grampositivos, inactivadas por el pH gástrico. Vienen en sales sódica y potásica, para uso parenteral, cuya vida media es de sólo 30 minutos. De allí que sean poco usadas en medicina aviar, con excepción de las aves ornamentales de gran valor. Más adelante apareció la penicilina procaínica y luego, la benzatínica.

**Bioacumulación:** Aumento progresivo en la cantidad de un producto químico en un organismo o parte de él.

**Biodisponibilidad:** Se refiere a la capacidad de una determinada forma farmacéutica de liberar principio activo en el sitio y a la velocidad adecuada para obtener una concentración suficiente en la biofase en el momento oportuno. El término disponibilidad da a entender la capacidad de un principio activo de encontrarse en la biofase en concentraciones adecuadas para ejercer su efecto. Teniendo en cuenta que no se puede determinar *in vivo*, la concentración en la biofase y asumiendo un equilibrio entre las concentraciones en suero y en biofase, se acepta como biodisponibilidad a la fracción de la dosis de un fármaco administrado extravascularmente en una forma farmacéutica dada, que alcanza la circulación sistémica y la velocidad con que lo hace.

**Bioequivalencia:** Existiendo equivalencia química, dos medicamentos o especialidades medicinales son bioequivalentes (biológicamente equivalentes), si administrados al mismo individuo en igual régimen de dosis, tienen un mismo perfil farmacocinético.

**Biomasa:** Cantidad total de material biótico, normalmente expresada por unidad de superficie o de volumen en un medio como agua.

**Biota:** La totalidad de los organismos vivos.

**Biotransformación:** Es la modificación química que sufre un principio activo o cualquier otra sustancia exógena durante su pasaje por el organismo. La biotransformación en la mayoría de las especies se da preferentemente en el hígado y, en menor grado, en la membrana gastrointestinal, el riñón, el pulmón y otros órganos. Es recomendable no emplear este término como sinónimo de metabolismo o detoxificación.

**Carcinogénesis:** Efecto producido por parte de un agente químico, físico o biológico de inducir neoplasias no observadas normalmente, inducción prematura de neoplasias normalmente observadas, y/o inducción de más neoplasias de las observadas normalmente, con independencia de las diferencias fundamentales que pueden estar implicadas en los mecanismos.

**Carcinógeno:** Cualquier agente –químico, físico o biológico– que puede actuar sobre un tejido vivo y aumentar la incidencia de neoplasias malignas (OMS, 1980).

**Cefalosporinas:** Son betalactámicos de amplio espectro, amplio margen de seguridad. Son extraídas de *Cefalosporium acremonium*; de allí se derivan las de primera, segunda y tercera generaciones.

Su costo es bastante alto, por lo que son poco utilizadas en medicina aviar. Muy activas contra *Corynebacterium* sp y *Pasteurella* sp. Con cada generación se amplía el espectro gramnegativo, disminuye el grampositivo y se incrementa su resistencia a betalactamasas. Todas son semisintéticas; penetran bien los fluidos cerebroespinal y peritoneal.

**Cianosis:** Estado patológico en el que se observa una excesiva concentración de hemoglobina reducida en la sangre. Esto origina un aspecto azulado de la piel (especialmente en el rostro y en las extremidades), lo que indica que la sangre arterial no cuenta con oxígeno suficiente.

**Ciclo biológico:** Proceso que sigue un producto químico en la biosfera. Puede comprender el transporte a través de medios diversos (aire, agua, suelos), su posterior transformación por el medio, así como el paso por diferentes ecosistemas. El ciclo biológico de los compuestos naturales es igualmente natural.

**Citocromo P450:** Sistema enzimático, es una superfamilia de hemoproteínas con más de 30 isoformas identificadas en varios tejidos y que participan en el metabolismo de xenobióticos (enzimas xenobióticas ubicadas en el retículo endoplásmico o microsoma) y sustratos endógenos como prostaglandinas, ácidos grasos y esteroides (enzimas esteroidogénicas ubicadas a nivel mitocondrial). Además de la metabolización de xenobióticos, hormonas esteroideas y ácidos.

**Citotóxico:** Adjetivo aplicado a cualquier sustancia dañina para la estructura y función celular que en último caso podría causar la muerte de la célula.

**$CL_{50}$:** Abreviación utilizada para designar aquella concentración de un tóxico en la que la exposición al mismo resulta letal para el 50% de la población investigada.

**Coeficiente (cociente) de prevalencia:** Número total de individuos que poseen un atributo o padecen una enfermedad en un momento dado (o durante un periodo determinado), dividido por la población de riesgo en ese momento o en el punto medio del periodo. A la hora de calcular los coeficientes de prevalencia en un periodo puede surgir el problema de definir cuál es el denominador más apropiado (Last, 1988).

**Comportamiento intrínseco:** Se refiere a las propiedades básicas del receptor (R) según sus diferentes estados conformacionales (activo [Ra] o inactivo [Ri]). Los receptores metabotrópicos tienen una afinidad a interactuar espontáneamente con muchas proteínas G (*vide infra*) sin necesidad de acoplarse a un ligando, produciendo una respuesta con activación de sistemas de transducción intracelular (los receptores opioides pueden formar complejos con GO, Gi2 y Gi3 en células gliales). Los fármacos pueden alterar ese comportamiento intrínseco. Si un fármaco (F) tiene una afinidad selectiva por Ri, disminuirá la actividad espontánea del receptor.

**Concentración letal media 50%:** Concentración calculada estadísticamente de una sustancia en solución acuosa que según se puede pronosticar, causará la muerte del 50% de una determinada población de organismos en condiciones experimentales definidas.

**Consumo diario aceptable sin asignar:** Expresión aplicable a sustancias para las que la información disponible no basta para confirmar su seguridad o bien cuando las especificaciones de identidad y pureza no son apropiadas. El hecho de que no se haya asignado una IDA a un aditivo no debe motivar que se dude de su seguridad ni que deba ser retirado.

**Control de calidad:** Conjunto de operaciones destinadas a garantizar en todo momento la producción uniforme de lotes de productos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza e integridad dentro de los parámetros establecidos.

**Corrosivo tisular:** Descriptor aplicado a cualquier sustancia que destruye los tejidos con el contacto directo.

**Curva dosis-respuesta:** Cuando se mide la respuesta de un sistema frente a concentraciones crecientes de fármaco, el gráfico respuesta *versus* concentración se denomina curva dosis-respuesta. Al graficar los mismos datos en una escala semilogarítmica, normalmente se obtiene una curva sigmoidea, lo cual simplifica la manipulación matemática de la curva dosis-respuesta.

**Curva dosis-respuesta cuantal:** La curva dosis-respuesta cuantal se construye a partir de la determinación de las dosis mínimas requeridas para alcanzar una respuesta determinada en cada miembro de una población. Cuando se grafica la fracción de la población que responde a cada dosis *versus* el

log de la dosis administrada, se obtiene una curva dosis-respuesta cuantal, generalmente de forma sigmoidea. Las **dosis media efectiva ($ED_{50}$), media tóxica ($TD_{50}$),** y la **dosis media letal ($LD_{50}$)** se obtienen desde datos experimentales de acuerdo con esta metodología.

**Curva dosis-unión y afinidad de unión:** Es posible medir la fracción de receptores unidos por fármaco mediante la graficación de la unión *versus* el logaritmo de la concentración de fármaco. La concentración de fármaco para unir el 50% de los sitios receptores se denomina **Kd**, y es una medición útil de afinidad de un fármaco por su sitio de unión sobre la molécula receptora.

**Depuración:** Volumen hipotético de fluido del cual es removido el fármaco en forma total e irreversible por unidad de tiempo.

**Desensibilización de receptores:** Es la pérdida de respuesta de una célula a la acción de un ligando. Dicha pérdida puede ser por la alteración de los receptores. La desensibilización es un componente importante en la capacidad homeostática en los procesos de activación celular. La desensibilización determina que la célula quede protegida frente a la estimulación excesiva o prolongada. Es un mecanismo de defensa celular.

**Desinfección:** Destrucción o inhibición del crecimiento de la mayoría de los microorganismos patógenos. No se asegura la destrucción de todos los microorganismos. Las micobacterias y algunos virus tales como el de la hepatitis B son resistentes.

**Desinfectante:** Sustancia que actúa sobre material inerte (instrumental, ropa, superficies).

**Destoxificar:** Reducir la toxicidad de una sustancia, ya sea: 1) consiguiendo que sea menos nociva, o bien 2) por el tratamiento de los pacientes afectados de intoxicación, de tal modo que disminuya la probabilidad y/o la gravedad de los efectos nocivos.

**Diana (biológica):** Organismo, órgano, tejido, o célula que es objeto de la acción de un contaminante o de otro agente químico, físico o biológico.

**Disfagia:** Un desorden de la alimentación caracterizado por dificultad de desplazar el alimento del pico hacia proventrículo.

**$DL_{50}$:** Abreviación utilizada para designar aquella dosis de un tóxico que resulta letal para el 50% de la población investigada.

**Dosis:** Cantidad de fármaco requerida para lograr un efecto deseado en cada especie animal, teniendo en cuenta la vía de absorción del mismo durante un tiempo específico.

**Dosis letal 50 ($DL_{50}$):** Se define como la cantidad necesaria de droga o principio activo, para generar efectos tóxicos de producir la muerte en el 50% de los animales a los que se administre.

**Dosis letal media, para el 50%:** Dosis única, calculada estadísticamente, de una sustancia química que, según se puede pronosticar, causará la muerte del 50% de una determinada población de organismos en unas condiciones experimentales definidas (por ejemplo: administración por vía oral, en ratas).

**Dosis letal mínima**: Dosis más baja de una sustancia (diferente a la $DL_{50}$) que sea capaz de producir la muerte.

**Dosis tóxica 50 ($DT_{50}$):** Se define como la cantidad necesaria de droga o principio activo, para generar efectos tóxicos en el 50% de los animales a los que se aplica.

**Ecotoxicidad:** Efectos que producen los agentes químicos en el medio ambiente, que incluyen, además de los efectos sobre el hombre, los acontecimientos adversos que tengan lugar en todo el ecosistema. No necesariamente guarda una relación primaria con la salud humana.

**Efecto aditivo:** Consecuencia de la exposición a dos o más agentes químicos que actúan de forma simultanea y que es la simple suma de los efectos de las sustancias químicas cuando actúan independientemente.

**Efecto colateral:** Efecto indeseable, pero inevitable a la dosis terapéutica. Forma parte de la acción del fármaco.

**Efecto indeseable:** Cualquier efecto producido por un medicamento distinto del efecto buscado mediante su administración. Los efectos indeseables se clasifican como efecto por sobredosificación, efectos colaterales secundarios, idiosincrasias, sensibilizaciones, reacciones alérgicas, habituación y adicción.

**Efecto secundario:** Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción, por ejemplo la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral.

**Efecto sinérgico:** Efecto combinado de dos sustancias cuando actúan conjuntamente y que supera a la sola suma de los respectivos efectos observados cuando uno y otro actúan por separado.

**Efector:** Moléculas que traducen las interacciones fármaco-receptor en un cambio en la actividad celular. Los mejores ejemplos de efectores son enzimas tales como la adenilciclasa. Algunos receptores también son efectores, en donde una molécula puede incorporar tanto el sitio de unión para el fármaco como el mecanismo efector.

**Efectos alostéricos:** Aquéllos que ocurren a distancia del receptor y que se manifiestan a nivel de la configuración de la molécula. Puesto que los receptores son proteínas, éstas tienen una estructura terciaria (la forma tridimensional de la molécula) que puede alterarse por varias causas.

**Eficacia:** La eficacia es el máximo efecto ($E_{máx}$) que un agonista puede producir si la dosis es elevada a niveles altos. La eficacia es determinada principalmente por la naturaleza del receptor y su sistema efector asociado. Ésta puede ser medida a partir de una curva dosis-respuesta graduada pero no desde una curva dosis-respuesta cuantal. Por definición los agonistas parciales tienen una menor eficacia que los agonistas totales.

**Embrión:** Este término se aplica a las primeras etapas de desarrollo de una planta o animal.

**Embriotoxicidad:** Capacidad de una sustancia para producir efectos tóxicos en la progenie durante el primer periodo de la existencia, desde la concepción al estado fetal (UNEP/IRPTC, 1982).

**Ensayo de toxicidad aguda:** Estudio experimental en animales, para determinar los efectos adversos que pueden aparecer en un plazo corto (días l-7) después de la administración de una sustancia en una o en varias dosis. Los ensayos de toxicidad aguda empleados con más frecuencia consisten en determinar la $DL_{50}$ (dosis letal de media población) de la sustancia. Podemos definir la $DL_{50}$ como "una expresión, calculada estadísticamente, de la dosis de material que, administrada una única vez, es capaz de matar al 50% de los animales, conforme a las previsiones (según la OMS).

**Ensayo de toxicidad subaguda:** Experimento en animales que sirve para estudiar los efectos producidos por el material investigado cuando su administración tiene lugar en dosis repetidas (o de forma continua, a través del alimento o del agua de bebida) durante un periodo de hasta unos 90 días.

**Enzimas:** Proteínas que actúan como catalizadores altamente selectivos. Ello permite que las reacciones que ocurren en las células sean suficientemente rápidas en condiciones fisiológicas. También tienen aplicación en la industria (ejemplo: aditivos para detergentes).

**Espasticidad:** Aumento involuntario en el tono del músculo (tensión) que ocurre después de lesión al cerebro o a la médula espinal haciendo que los músculos se resistan a ser movidos. Las características pueden incluir el aumento en reflejos profundos del tendón, resistencia al estiramiento pasivo, fenómeno del cuchillo de corchete y clonus.

**Estado estable:** Punto en el cual la concentración de fármaco que ingresa es exactamente igual a la que se elimina, así como el punto en el cual la concentración en el organismo logra el "plateau".

**Excipiente o vehículo:** Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica. Ello no excluye la posibilidad de que determinados excipientes pueden causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Los excipientes se emplean con el fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos. En la medida en la que los excipientes afectan la liberación del principio activo, ellos pueden modificar la magnitud y el perfil temporal de

la actividad farmacológica del producto medicamentoso a través de cambios en su biodisponibilidad. Los excipientes sirven, además, para dar una forma o consistencia adecuada a una preparación. Ejemplos de tipos de excipientes: desintegrantes, emulsificantes (emulsionantes), colorantes, saborizantes, aglutinantes, preservantes, espesantes, etcétera.

**Excreción renal:** Mecanismo predominante de eliminación. Las diferentes porciones de la nefrona, unidad funcional del riñón, realizan funciones de filtración, secreción y excreción diferencial las cuales pueden alterarse por cambios fisiológicos o patológicos. Así, la acidificación de la orina tiene como consecuencia una mayor ionización del fármaco y aumento en la eliminación de sustancias con pH elevado (bases débiles). Una aplicación de este principio sería administrar bicarbonato (es decir, un álcali) para acelerar la eliminación de barbitúricos (que son ácidos) en casos de intoxicación. En otras palabras, restablecer el equilibrio ácido-básico.

**Extrapolación:** Cálculo, basado en observaciones cuantitativas en especies de experimentación expuestas, para predecir las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta de una sustancia sobre los humanos u otras especies.

**Fármaco:** Todo agente químico que modifica el protoplasma vivo.

**Farmacocinética:** Rama de la farmacología que estudia la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos.

**Farmacodinamia:** Rama de la farmacología que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos y su mecanismo de acción.

**Farmacología:** Comprende el conocimiento de la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, la presentación, los efectos bioquímicos y fisiológicos, los mecanismos de acción, la absorción, distribución, biotransformación y excreción, así como el uso terapéutico y de otra índole de los fármacos.

**Farmacovigilancia:** Conjunto de procedimientos destinados a determinar posible causalidad, frecuencia de aparición y gravedad de eventos ocasionados por el uso de productos farmacéuticos en su etapa de comercialización, con la finalidad de establecer medidas que lleven a un uso más racional de los mismos.

**Glucósidos:** Son sustancias derivadas de la glucosa, que se obtienen por el metabolismo de la misma, dando lugar a una parte activa en forma de glucón (ésta posee efectos terapéuticos). Se extraen de las plantas mediante quimiosíntesis.

**Hepatotóxico:** Adjetivo aplicado a cualquier sustancia dañina para el hígado.

**Herbicida:** Descriptor aplicado a un producto químico usado para eliminar plantas.

**Hipersensibilidad:** Situaciones en las que se produce una respuesta inmune exagerada o inadecuada. Las reacciones de hipersensibilidad son consecuencia del mal comportamiento de respuestas inmunitarias normalmente beneficiosas, y a veces llegan a provocar reacciones inflamatorias y lesiones tisulares.

- Tipo I: anafiláctica o de hipersensibilidad inmediata. Es la más frecuente. El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células, en general mastocitos o leucocitos basófilos. Esta reacción provoca mecanismos de liberación de mediadores endógenos: histamina, 5-HT, cininas y derivados eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.).
- Tipo II: de carácter citotóxico. Los anticuerpos circulantes (IgG, IgM, IgA) interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula, por lo general un hematíe, una plaqueta o un leucocito; a ello se suma el complemento que es activado y se produce la lisis celular. Se producen, por consiguiente, hemólisis, trombopenia o agranulocitosis.

- Tipo III: por complejos inmunes. El anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico en la propia circulación; el complejo se adhiere y se deposita en las paredes vasculares y al activarse el complemento, se induce una lesión del endotelio capilar.
- Tipo IV: de hipersensibilidad diferida. El hapteno farmacológico sensibiliza a linfocitos que se infiltran en los tejidos. Cuando el linfocito entra en contacto con el antígeno, desencadena una reacción inflamatoria tisular. A éste pertenecen las dermatitis por contacto, que se da sobre todo frente a sustancias administradas por vía cutánea.

**Idiosincrasia/ respuesta idiosincrásica:** Respuesta cualitativamente anormal a un medicamento, diferente a la respuesta farmacológica usual. Es una forma de susceptibilidad peculiar del individuo sin participar mecanismo inmune alguno.

**Índice terapéutico:** Número que refleja la seguridad relativa de un medicamento o su selectividad de acción. Generalmente se calcula a partir de las curvas dosis-efecto obtenidas en animales de experimentación y se refiere a la razón $DL_{50}/DE_{50}$, o sea la razón de la dosis letal en el 50% de la población y la dosis requerida para producir el efecto terapéutico deseado en el 50% de esta población. Si bien el índice terapéutico es el índice más conocido de la seguridad y selectividad de un medicamento, es recomendable el uso del índice conocido como factor determinado de seguridad.

**Inductor metabólico:** Molécula capaz de actuar sobre una célula, lo que dará lugar a un aumento en la liberación de una enzima; aunque también puede actuar directamente sobre éstas. Este aumento en la concentración de enzimas produce una disminución en la concentración de fármacos. Un ejemplo de inductores son los barbitúricos.

**Ingesta:** Cantidad de sustancia o material que penetra en el cuerpo, independientemente de que sea o no absorbida. La ingesta diaria puede venir expresada como la cantidad introducida a través de una vía de exposición en particular (ingestión o inhalación, por ejemplo). La ingesta diaria proveniente de la dieta es la cantidad total de una determinada sustancia ingerida durante un día a través de los alimentos. Para calcular la ingesta diaria por inhalación se multiplica la concentración de la sustancia (agente) presente en el aire por la cantidad total de aire inhalado durante un día (24 horas). La ingesta diaria total es la suma de todas las cantidades de ese material que, durante un día, penetran en el individuo a través de los alimentos, el agua y el aire inhalado.

**Ingesta diaria admisible (IDA):** Estimado de la cantidad de una sustancia en los alimentos que puede ser ingerida diariamente durante toda la vida por los seres humanos sin riesgo apreciable para la salud. El concepto de IDA ha sido desarrollado principalmente por la OMS y la FAO y es relevante para productos químicos tales como los aditivos alimentarios, los residuos de plaguicidas y los medicamentos veterinarios presentes en los alimentos. Las IDA se derivan de datos de laboratorio sobre toxicidad y de experiencias desarrolladas en seres humanos con esos productos químicos cuando están disponibles e incorporan un factor de seguridad.

**Ingesta diaria admisible no fijada:** Una IDA sin indicación expresa el límite superior de consumo que puede asignarse a sustancias de muy baja toxicidad, especialmente a las que son componentes de los alimentos o que pueden considerarse como alimentos o metabolitos normales en el hombre. Se adoptó este término como expresión más acertada que la anteriormente en uso "IDA no limitada". Un aditivo que presente un "CDA no fijado" debe cumplir los criterios de buenas prácticas de fabricación. Por ejemplo, es necesario que se haya demostrado su eficacia tecnológica y que sea utilizado en la mínima cantidad que permita lograr esta eficacia, no debe ocultar una calidad inferior ni adulteración en el alimento, y no debe provocar un desequilibrio de nutrientes. Esto significa que, conforme a los datos disponibles (de carácter químico, bioquímico y toxicológico), la ingesta diaria total de una sustancia que se observa en el uso que de ella se ha hecho en las cantidades necesarias para lograr el efecto deseado y considerada su aceptable presencia latente en los alimentos, no representa un peligro para

la salud. Por esta razón, y por los motivos señalados en evaluaciones particulares, se considera innecesario establecer un valor de consumo diario aceptable expresado en mg/kg de peso corporal.

**Ingesta diaria admisible para el hombre (en aditivos para alimentos):** La ingestión diaria admisible para el hombre, expresada con respecto al peso corporal (mg/kg de peso corporal) es la cantidad de un aditivo para alimentos que puede existir en la dieta diaria, durante un periodo de vida, sin riesgo. Es aplicable a los compuestos tan sólo cuando los datos disponibles incluyen resultados de investigaciones toxicológicas apropiadas a corto y largo plazos, o cuando incluyen resultados satisfactorios sobre la bioquímica y el destino metabólico del compuesto, o ambos.

**Ingesta diaria admisible (residuos de plaguicidas):** La IDA referida a un producto químico es la ingestión diaria que, durante un periodo de vida, no entraña un riesgo apreciable para la salud del consumidor según indican todos los parámetros conocidos en el momento en que la evaluación toxicológica tiene lugar. Viene expresado en miligramos de producto químico por kilogramo de peso corporal.

**Ingesta diaria potencial:** Ingesta teórica calculada sobre la base de los límites máximos de residuos y/o los límites de residuos extraños, y considerando la dieta diaria por persona. El mismo concepto es aplicable al consumo de aditivos para alimentos.

**Ingrediente o principio activo:** Componente farmacológico o biológicamente activo de un producto terminado que se utiliza para producir un efecto diagnóstico, preventivo o terapéutico en los animales.

**Insumo de uso animal:** Todo producto natural, sintético, biológico o de origen biotecnológico utilizado para promover la producción pecuaria, así como para el diagnóstico, prevención, control, erradicación y tratamiento de las enfermedades, plagas u otros agentes nocivos que afecten a las especies animales o sus productos. Comprende también los cosméticos o productos destinados al embellecimiento de los animales y otros, que utilizados en los animales y su hábitat, restauren o modifiquen las funciones orgánicas, cuiden o protejan sus condiciones de vida. Se incluyen alimentos y aditivos.

**Interacción farmacológica:** Modificación del efecto de un fármaco causado por la administración conjunta de otros fármacos.

***In vitro*:** Término aplicado a cualquier estudio realizado mediante el aislamiento del organismo vivo en un sistema experimental ("en tubos de ensayo").

***In vivo*:** Término usado en contraste con "*in vitro*", que describe cualquier estudio realizado dentro de un organismo vivo.

**Liberación:** Proceso mediante el cual un principio activo presente en una forma de dosificación, llega a estar disponible para su absorción.

**Liberación extendida:** Proceso mediante el cual el principio activo contenido en una formulación es liberado lentamente para su absorción, permitiendo extender el tiempo entre dosis por un factor de dos o más veces.

**Liberación prolongada:** Proceso mediante el cual una porción del principio activo contenido en una formulación, es liberado para su absorción como dosis inicial y la otra porción es liberada lentamente para poder extender el tiempo entre dosis por un factor de dos o más veces.

**Liberación retardada:** Aquella que requiere, para el inicio de la absorción del principio activo, del transcurso de un determinado periodo después de la administración de la forma de dosificación.

**Límite de cuantificación (determinación de residuos de un plaguicida):** El límite de cuantificación de un método de análisis es el mínimo valor de concentración de residuos de un plaguicida que puede medirse cuantitativamente en una mercancía especificada con un grado admisible de certidumbre (OMS, 1976).

**Límite de detección:** i) La menor cantidad o concentración de una sustancia determinada que puede detectarse mediante un procedimiento (OMS, 1980); ii) en el caso de los residuos de un plaguicida, se trata de la menor concentración determinable desde el punto de vista cualitativo en una materia especificada (OMS, 1976).

**Límite inferior de explosión (LEL, *lower explosive limit*):** Límite inferior de flamabilidad de un gas o de un vapor a temperatura ambiente, expresado como porcentaje de gas o vapor en el aire (en volumen). Se considera que este límite es constante en temperaturas de hasta 130°C.

**Límite máximo de residuos de medicamentos veterinarios (LMR):** Es la concentración máxima permitida de residuos resultantes del uso de un medicamento veterinario.

**Lincomicina**. Su espectro antibacteriano es muy parecido a la eritromicina; es hidrosoluble y estable en medio ácido. Actúa *in vitro* contra *Bacillus* sp, *Corynebacterium* sp, *Clostridium* sp. También posee cierta actividad contra *Mycoplasma* sp. En pollo de engorda está comprobada su utilidad para el control de la enteritis necrótica, y adicionalmente se ha encontrado un mejor control de coccidias. Aunque ataca micoplasma, en este caso no es mejor que la estreptomicina; se utiliza más como coadyuvante. No ataca gérmenes gramnegativos, virus ni hongos. Su derivado sintético, la clindamicina, es de absorción más rápida en el intestino. El tiempo de retiro de las lincomicinas es de 48 horas, previo al sacrificio. Lincomicina más espectinomicina (relación 1-2) tienen mejor actividad sobre micoplasma y quizá secundariamente a *Pasteurella.*

**Macrólidos:** Grupo de compuestos estrechamente emparentados, al cual pertenecen la eritromicina, tilosina, oleandomicina, troleandomicina, carbomicina, espiramicina y tilmicosina. Todos son bacteriostáticos, se unen a la porción 50s del ribosoma bacteriano. En altas concentraciones pueden ser bactericidas. Son bases débiles, liposolubles, inestables en medio ácido y alcalino; más efectivos en medio alcalino. Aunque las lincosamidas son monoglicósidos, diferentes a los macrólidos, se incluyen en ellos por compartir algunas de sus características. El antibacteriano tipo de este grupo es la eritromicina. Pueden presentar resistencia cruzada, su actividad disminuye en presencia de pus. Su espectro es principalmente contra grampositivos, aunque *Haemophilus* sp, *Pasteurella* sp, *Chlamydia* sp y *Mycoplasma* sp pueden ser sensibles. La resistencia es frecuente entre los estafilococos. También son resistentes los siguientes gérmenes: *Proteus* sp, *E. coli*, *Brucella* sp, *Klebsiella* sp, *Pseudomonas* sp y *Salmonella* sp. Son excretadas en gran parte por la bilis (son útiles en el caso de infecciones biliares), sólo 5% de la dosis administrada se excreta en la orina. Se requiere un periodo de eliminación de cinco a seis días. Grandes dosis orales pueden producir trastornos digestivos, similares a los producidos con otros antibióticos.

**Margen terapéutico:** Relación entre la dosis de un medicamento que produce un efecto terapéutico y la que produce un efecto tóxico. Debido a la falta de precisión en la definición de lo que constituyen los efectos terapéuticos y tóxicos, es preferible usar otros índices, incluyendo el intervalo de concentraciones terapéuticas, el factor determinado de seguridad, el índice terapéutico, etcétera.

**Mecanismo bioquímico:** Término general para describir una reacción o serie de reacciones químicas, generalmente catalizadas por enzimas, que producen un efecto biológico dado en un organismo vivo.

**Materia prima:** Es aquel material de cualquier origen, utilizado en la elaboración de medicamentos, productos biológicos, alimentos, suplementos, premezclas y cosméticos para uso animal.

**Mecanismo de acción:** Los efectos de casi todos los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes del organismo; estas interacciones modifican la función del componente, y con ello inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta o reacción al fármaco.

**Mecanismos de señalización:** Una vez que el agonista se une a su receptor se activan algunos mecanismos efectores. Para la mayoría de las interacciones fármaco-receptor, el fármaco está presente en el espacio extracelular, mientras que el mecanismo efector reside dentro de la célula, y modifica algunos procesos celulares. Para el sistema receptor-efector se han definido cinco mecanismos principales de señales de transmembrana.

**Muestra:** Parte representativa de una producción utilizada para el control de un número de unidades, con fines de ensayo, registro y/o control de calidad.

**Mutación:** Cualquier cambio hereditario en el material genético. Puede tratarse de una transformación química de un gen individual (mutación de un gen o puntual) que altera su función. Por otro lado, este cambio puede incluir un reordenamiento, ganancia o pérdida de parte de un cromosoma que puede ser microscópicamente visible. Esto se denomina "mutación cromosómica" (OMS, 1979).

**Mutágeno, mutagénico:** Agente que induce una mutación (OMS, 1979).

**Necrosis:** Muerte masiva de áreas de un tejido circundadas por tejido sano.

**Nivel sin efecto observable (NOEL, *no-observed-adverse-efect-level*):** La mayor concentración o cantidad de una sustancia, hallada experimentalmente o por observación, que no causa alteraciones en la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo o duración de la vida de los organismos diana (OMS, 1979).

**Nuevos β-lactámicos:** Carbopenemas y monobactámicos. Penetran fácilmente a los gramnegativos, son de amplio espectro, atacando incluso anaerobios (*Pseudomona*, bacterioides).

**Oleandomicina y troleandomicina:** Son derivados sintéticos, más estables en medio ácido, por lo cual se absorben muy bien en tracto gastrointestinal.

**Penicilinas antiestafilococócicas:** En este grupo se encuentran la cloxacilina y dicloxacilina. Son sintéticas, resistentes a la hidrólisis por betalactamasas. No son activas contra anaerobios y tienen poca actividad sobre gramnegativos.

**Penicilinas antiseudomonas:** También llamadas de cuarta generación, son derivadas del ácido dicarboxílico: ticarcilina, carbenicilina y ureidopenicilinas (mezlocilina, azlocilina y piperacilina sódica). Muy activas contra *Pseudomonas* y anaerobios. Inactivadas por betalactamasas y por el medio ácido. Su actividad se incrementa cuando se dan acompañadas de aminoglicósidos.

**Penicilinas de espectro extendido:** Antibacterianos que son estables en medio ácido y en presencia de betalactamasas. Tienen alguna actividad sobre gramnegativos y contra *Pseudomonas aeruginosa*. A este grupo pertenecen las aminopenicilina*s* que son muy activas contra anaerobios (ampicilina, amoxicilina, hetacilina); son ligeramente menos activas contra grampositivos que otras penicilinas.

**pH:** Término empleado para medir el grado de acidez o alcalinidad de una solución. Viene expresado por un número comprendido en una escala que va del 0 al 14. Una solución es neutra si su pH es igual a 7, ácida si su pH es inferior, y alcalina (básica) si su pH es superior a este valor.

**Plaguicidas:** Sustancias químicas usadas para matar plagas y minimizar su impacto sobre la agricultura, la salud y otros intereses del hombre. A menudo, los plaguicidas se clasifican de acuerdo con los organismos por controlar; es decir, fungicidas, herbicidas, insecticidas, molusquicidas, nematocidas, rodenticidas, etcétera.

**Polimixinas:** Son un grupo de polipétidos básicos, activos contra bacterias gramnegativas. Son excesivamente nefrotóxicos. Bactericidas para muchos de los bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas*. Actúan de manera similar a los detergentes catiónicos, fijándose a la membrana celular de las bacterias que son ricas en fosfatidiletanolamina; eliminan las propiedades osmóticas y los mecanismos de transporte de la membrana. No se absorben en el intestino y no penetran bien las células vivas.

**Potencia:** La potencia de un fármaco indica la cantidad necesaria para producir un 50% del efecto máximo de ese medicamento. En las mediciones realizadas en las curvas dosis-respuesta graduadas, se elige normalmente el 50% del efecto máximo, y la dosis que provoca este efecto se denomina $EC_{50}$. La potencia es determinada principalmente por la afinidad del fármaco por su receptor. En las me-

diciones realizadas con curvas dosis-respuestas cuantales las variables típicas de potencia son $ED_{50}$, $TD_{50}$ y $LD_{50}$. De esta manera, la potencia se puede determinar tanto a partir de curvas dosis-respuesta graduadas como cuantales, pero los valores obtenidos no son los mismos.

**Potencia o eficacia inmunológica:** Medición de la respuesta inmune de animales que fueron previamente vacunados con un biológico y desafiados con el agente patógeno, *in vivo* o *in vitro*. En el caso de los antígenos de diagnóstico, estos parámetros serán reemplazados por sensibilidad y especificidad de la prueba.

**Potenciación:** Fenómeno por el cual la acción conjunta de varios productos químicos sobre un organismo es superior a la suma de los efectos particulares respectivos (OMS, 1978a).

**ppb:** partes por billón.

**ppm:** partes por millón.

**Prebiótico:** ingredientes no digeribles de los alimentos que producen un efecto benéfico al huésped por una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de un grupo de bacterias en el intestino.

**Premezcla:** Mezcla uniforme de uno o más microingredientes que puede llevar o no excipientes. Se utiliza para facilitar una dispersión uniforme de los microingredientes en un volumen de mezclado determinado.

**Prescripción:** Acto de expresar qué medicamento debe recibir el paciente, la dosificación correcta y duración de tratamiento; se traduce en la elaboración de una receta médica.

**Prevalencia:** Número de casos existentes de una enfermedad dada o de otro atributo, en una población y en un tiempo determinados; término utilizado, a veces, con el sentido de "coeficiente de prevalencia". Cuando se utiliza sin ninguna calificación, este término se refiere a la situación en un punto en el tiempo (prevalencia puntual).

**Prevalencia anual** (índice utilizado en alguna ocasión)**:** Número total de individuos que poseen la enfermedad o el atributo en cualquier momento a lo largo del año estudiado. Incluye los casos de enfermedad que habían surgido con anterioridad y se mantengan durante parte (o la totalidad) del año estudiado, así como aquellos que surgen en el transcurso del año de interés.

**Prevalencia, en el transcurso de la vida:** Número total conocido de individuos que han manifestado la enfermedad o el atributo durante al menos una parte de su vida.

**Prevalencia, en un periodo:** Número total conocido de individuos que han manifestado la enfermedad o el atributo en un momento cualquiera dentro del periodo especificado.

**Prevalencia puntual:** Número de personas de individuos que poseen un atributo o padecen una enfermedad en un momento concreto especificado (Last, 1988).

**Principio activo/fármaco/ingrediente activo:** Es la materia prima, sustancias o mezclas de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico determinado o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren luego que sufren cambios en su estructura química, como es el caso de los profármacos.

**Probiótico:** Son cepas de microorganismos vivos obtenidos en laboratorio que conservan sus actividades fisiológicas y metabólicas, utilizados para mejorar el balance microbiano gastrointestinal, el estado nutricional y sanitario de los animales.

**Producto biológico:** Aquel obtenido a partir de un organismo vivo, mediante extracción o síntesis de agentes microbianos; sustancias derivadas del cultivo de los mismos o de la sangre humana o animal.

**Quimiobiocinética:** Proceso de captación de sustancias químicas por el cuerpo, biotransformaciones que sufre, distribución de la sustancia y de sus metabolitos en los tejidos, y eliminación de los mismos. Se estudian tanto las cantidades como las concentraciones de las sustancias y de sus metabolitos. El término tiene en esencia el mismo sentido que "farmacocinética", pero este último hace referencia al estudio de cualquier tipo de productos químicos de uso farmacéutico

**Raticidas/rodenticidas:** Sustancia utilizada para matar roedores (ratas o ratones).

**Reabsorción intestinal:** Nueva absorción de sustancias que ya se hallan en proceso de excreción por el intestino, normalmente con la bilis y que pasan otra vez a la sangre (OMS, 1979).

**Reacción medicamentosa:** Cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco normalmente utilizado para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento.

**Reacciones idiosincrásicas:** Respuesta cualitativamente anormal, diferente de las acciones farmacológicas del medicamento. Se produce en pacientes susceptibles, no por mecanismo inmunológico (clínicamente puede parecer una reacción inmunológica). Ejemplos: déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa + oxidantes = anemia hemolítica; porfiria hepática + barbitúricos = precipitación de crisis de porfirina).

**Reacciones pseudoalérgicas:** Asemejan un mecanismo inmediato de tipo I, pero no son mediadas por anticuerpos IgE. Afectan al mismo tipo de células (basófilos y mastocitos), pero el desencadenante inicial es diferente; ejemplo: contrastes yodados (por liberación inespecífica de histamina).

**Receptor:** Moléculas específicas en un sistema biológico con las cuales interactúan los fármacos para producir cambio en la función de un sistema. Los receptores deben ser selectivos en sus características de unión al sitio diana. Los receptores deben también ser modificados como resultado de la unión del agonista, a manera de producir el cambio funcional. Muchos receptores ya han sido identificados, purificados, caracterizados químicamente y clonados. La mayoría de los receptores caracterizados hasta ahora son proteínas; unos pocos son otras moléculas como ADN. El **sitio receptor** o **sitio diana** para un fármaco es la región específica de unión de la macromolécula y tiene una alta y selectiva afinidad por el fármaco. La interacción de un fármaco con su receptor es el evento fundamental que inicia la acción farmacológica.

**Receptores de reserva:** Se dice que hay receptores de reserva si los efectos máximos del fármaco se producen cuando se ha ocupado un número significativamente menor que el máximo número de receptores.

**Receptores intracelulares:** Algunos fármacos, especialmente los más liposolubles (p. ej., hormonas esteroidales, óxido nítrico), pueden cruzar la membrana plasmática y combinarse con receptores intracelulares afectando moléculas efectoras intracelulares.

**Receptores localizados sobre canales iónicos de membrana:** Algunos receptores pueden regular directamente los canales iónicos de membrana provocando su apertura (p. ej., receptor nicotínico) o modificando la respuesta del canal iónico a otras sustancias (p. ej., benzodiazepinas en el canal del GABA). El resultado es un cambio en el potencial de membrana.

**Receptores localizados sobre enzimas que atraviesan la membrana plasmática:** En este caso, los fármacos se unen con un receptor ubicado en la porción extracelular de la enzima modificando su actividad intracelular. Por ejemplo, la insulina actúa sobre una tirosincinasa que está localizada en la membrana.

**Receptores localizados sobre moléculas que atraviesan la membrana plasmática y que unen moléculas de tirosincinasa separadas:** Al igual que el receptor de tirosincinasa, estos receptores tienen dominios extracelulares e intracelulares que forman dímeros. Sin embargo, una vez que el receptor es activado por el fármaco adecuado, se activan las moléculas de tirosincinasa que llevan a la fosforilación de moléculas "STAT" (*signal transducers and activators of transcription*). Los dímeros de STAT viajan entonces al núcleo, donde van a regular la transcripción génica.

**Receptores unidos a efectores vía proteínas:** Un gran número de fármacos se unen a receptores que están asociados a proteínas acopladas a efectores intracelulares o de membrana. El ejemplo mejor definido para este grupo es el de los fármacos simpaticomiméticos, los cuales activan o inhiben a la adenilciclasa, mediante un proceso de múltiples pasos: la activación del receptor por el fármaco es seguido por la activación de proteínas G que estimulan o inhiben la ciclasa. Se han identificado más de 30 tipos de proteínas G.

**Recirculación enterohepática:** Numerosos fármacos que se eliminan por vía biliar sin metabolizar o en forma conjugada pueden ser nuevamente absorbidos por vía intestinal, entrando una vez más a circulación sistémica y prolongando el tiempo de eliminación del fármaco.

**Relación dosis-respuesta:** Relación entre la exposición o la dosis administrada y la alteración biológica en los organismos. Puede venir expresada como la gravedad de un efecto en un organismo (o en una zona del mismo) o bien como la proporción de población expuesta a un producto químico que muestra una reacción específica.

**Retención:** Parte de la dosis absorbida que, después de cierto tiempo, permanece en el cuerpo. Puede consistir en un proceso de primer orden cuando sigue un ascenso proporcional al tiempo; es posible describirla en términos de la vida media en el organismo.

**Saponinas:** Son glucósidos presentes en muchas plantas. Son compuestos solubles en agua, incoloros y amorfos. Se consigue con ellas emulsiones muy espumosas y coloideas, por lo que son empleadas para la fabricación de jabones y lejías.

**Sedimentación:** Efecto por el cual la gravedad permite que las partículas suspendidas en un fluido se separen de éste.

**Sedimento:** Material hallado en la parte inferior de una corriente de agua y que resulta de la sedimentación de la materia suspendida (OMS, 1979).

**Simbiótico:** Producto que contiene probióticos y prebióticos, la palabra alude al sinergismo, este término debería reservarse para productos en los cuales los componentes prebióticos selectivamente favorecen a los componentes probióticos.

**Sitios de unión inertes:** Estos sitios de unión están compuestos por moléculas endógenas que unen a los fármacos sin iniciar eventos que lleven a efectos farmacológicos. En algunos compartimentos del cuerpo (p. ej., plasma), la unión a sitios inertes juega un papel importante como amortiguador de la concentración de fármaco puesto que el fármaco unido no contribuye directamente al gradiente de concentración que impulsa la difusión. Las dos proteínas plasmáticas más importantes con una significativa capacidad de unión son albúmina y alfa1-glicoproteína.

**Sobredosificación:** Administración de dosis mayores que lo usual o de dosis normales administradas a intervalos de dosificación menores que las comunes, lo cual resulta en la producción de efectos tóxicos. La sobredosificación de un medicamento produce los mismos efectos que aquellos observados con dosificaciones normales en animales que muestran problemas en la eliminación del medicamento.

**Suplemento alimenticio:** Aquél que administrado con el alimento mejora su balance nutritivo o rendimiento total.

**Suplemento mineral:** Mezcla de macro y micro-elementos cuyos componentes principales son los elementos calcio y fósforo.

**Tasa:** Medida de la frecuencia de un fenómeno; expresión de la frecuencia con la que ocurre un acontecimiento en una población determinada.

**Tasa (o índice) de mortalidad:** Cálculo de la proporción de muertes en una población durante un periodo determinado. En el numerador, figura el número de animales que mueren durante el periodo; en el denominador, figura el tamaño de la población (normalmente se toma la población a mitad de año). La fórmula siguiente es la empleada en general para calcular la tasa de mortalidad en una población

$$\frac{\text{Nº de muertes durante el periodo determinado}}{\text{Nº de personas en riesgo de muerte durante el periodo}} \times 10^{n}$$

Esta tasa permite calcular la tasa de mortalidad animal-tiempo, es decir: la tasa de mortalidad por $10^{n}$ animal-año. Si la tasa es baja, también se logra una buena aproximación de la proporción de incidencia acumulativa. También recibe el nombre de tasa bruta de mortalidad.

**Teoría cinética de Paton:** La magnitud del efecto depende de la velocidad de unión del fármaco con el receptor, de forma que una misma molécula de fármaco que se disocia de su receptor puede interactuar de nuevo con él.

**Teoría de Clark o de la ocupación de receptores:** Se fundamenta en los siguientes postulados: a) la unión fármaco-receptor (FR) es reversible; b) el efecto de un fármaco es proporcional al número de receptores ocupados; y c) el efecto máximo se alcanza cuando todos los receptores están ocupados. En la actualidad se ha comprobado que esta teoría no se ajusta a la realidad. Sin embargo, en determinadas condiciones experimentales, estos postulados son válidos y permiten extraer mediciones cuantitativas de la interacción fármaco-receptor.

**Teratogenicidad:** Capacidad del medicamento de causar daño y en un sentido estricto, malformaciones en el feto durante cualquiera de sus etapas de desarrollo. La naturaleza del efecto teratogénico de los medicamentos está determinada por la dosis administrada, la cantidad del mismo que atraviesa la placenta y por la etapa de desarrollo del feto. Ésta muestra una mayor susceptibilidad durante los primeros meses de gestación, aun cuando los medicamentos pueden tener efecto antes o después. El efecto teratogénico puede ser el resultado de la acción del medicamento en los tejidos maternos cuando afecta el metabolismo placentario o el transporte de nutrientes. La acción teratogénica puede ser directa cuando el medicamento entra en contacto con los tejidos embrionarios. En un sentido estricto el término teratogenicidad es menos abarcador que toxicidad fetal puesto que aquél se refiere fundamentalmente a las malformaciones fetales. En cambio la toxicidad fetal se emplea para designar cualquier efecto que ocurre al feto, incluyendo el aborto.

**Teratógeno:** Descriptor aplicado a cualquier sustancia que puede causar defectos de nacimiento no hereditarios.

**Tetraciclinas:** Son un grupo de antibióticos producidos por el género *Streptomyces*. Como tetraciclinas naturales se encuentran disponibles: tetraciclina, clortetraciclina y oxitetraciclina, cuya forma más soluble corresponde al clorhidrato. Las semisintéticas incluyen: rolitetraciclina, metaciclina, doxiciclina y minociclina. Estas últimas son de más amplio espectro; actúan contra grampositivos, gramnegativos, rickettsias, aerobios y anaerobios. La minociclina y la doxiciclina son los más lipófilos, por lo tanto son los más activos. En general, los grampositivos se afectan menos con las tetraciclinas; para ellos existen moléculas mucho más específicas. Son bacteriostáticas, sólo afectan microorganismos de reproducción muy rápida (estreptococos, neumococos, gonococos, clostridios, *Klebsiella* sp, *Haemophilus influenzae* y *Haemophilus pertussis*). Moderadamente sensibles son *Proteus* sp, *Pseudomonas* sp, *Aerobacter* sp, *Shigella* sp, *Streptococcus* sp y varias cepas de estafilococos. La doxiciclina es activa contra *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp, *Shigella* sp y otras enterobacterias. Muchas de ellas no se absorben en el tracto grastrointestinal, por lo cual alteran la flora (clortetraciclina 30%, oxitetraciclinas 60-80%, tetraciclina 60-80%, doxiciclina 95%, minociclina 100%). Al disminuir *E. coli*, proliferan organismos resistentes a ellas como Candidas, enterococos, *Proteus* y *Pseudomonas*. Existe resistencia cruzada entre el grupo, siendo menor para la minociclina y la doxiciclina. Se distribuyen en forma amplia por el organismo, cruzando la barrera placentaria y la glándula mamaria. Se eliminan principalmente por riñón. Los efectos adversos incluyen irritación del tracto gastrointestinal, fotosensibilidad, toxicidad hepática y renal. Se absorben mejor en ausencia de alimentos; son alteradas por el pH alcalino.

**Tiempo de retiro:** Tiempo que debe transcurrir entre el último día de tratamiento de los animales y el momento de sacrificio o postura de huevo.

**Tilmicosina:** Es un macrólido modificado, con actividad antibacteriana y antimicoplásmica semejante a la tilosina y eritromicina. Se acumula en fagocitos (macrófagos y heterófilos) y se concentra en tejidos respiratorios (tejido pulmonar y sacos aéreos). Su principal actividad la despliega contra *Mycoplasma gallisepticum*, *M. sinoviae*, *Ornitobacterium rinotracheale* y *P. multocida*.

**Tilosina:** Es activa contra microorganismos grampositivos, con especial acción sobre *Mycoplasma gallisepticum*. Por lo general los microorganismos resistentes a la tilosina, también lo son a la eritromicina.

En aves también actúa sobre *Mycoplasma meleagridis* y coccidia (*E. tenella*). Afecta la subunidad 30s del ribosoma bacteriano. Los microorganismos desarrollan poca resistencia contra este antibiótico, y cuando llega a presentarse es principalmente para *Staphylococcus aureus*. El tartrato se absorbe con mucha facilidad en el tracto digestivo de gallinas y pavos. No debe administrarse a gallinas de postura, porque el huevo puede adquirir concentraciones altas del antibiótico. El periodo de retiro es de 24 horas si se administró vía oral, y en el caso de los pavos, por cinco días. Administrada en el alimento en dosis hasta de un kilo por tonelada se considera que no rebasa el nivel de tolerancia establecido para la tilosina (0.2 ppm) en productos alimenticios.

**Tolerancia:** Disminución de la intensidad de la respuesta a un fármaco cuando se repite la misma dosis. Se tendrá que aumentar la dosis del fármaco para mantener un efecto inicial. Es un mecanismo de adaptación del organismo. Hay posibilidades de aparición a la dependencia. Se confunde con aceptación. Las causas principales de aparición de tolerancia son: a) causas farmacodinámicas que aparecen por fenómenos de desensibilización y es un fenómeno a nivel celular, b) causas farmacocinéticas: aparecen como consecuencia de modificaciones de los procesos farmacocinéticos que condiciona que llegue menos fármaco al organismo diana; p. ej., aumento del sistema metabólico, el cual puede darse cuando un fármaco (autoinductores enzimáticos) induce las enzimas que lo metaboliza, aumenta la metabolización y aparece tolerancia.

**Toxicidad:** Cualquier efecto dañino sobre el organismo producido por un insumo pecuario el cual puede ser reversible o no.

**Toxicidad aguda:** Es el resultado de la ingestión o absorción de una cantidad relativamente importante de una sustancia que ha superado su margen de seguridad, resultando tóxica en pocos minutos, horas o días (de cero a siete días).

**Toxicidad crónica:** Es el resultado de la ingestión o absorción de una cantidad relativamente importante de una sustancia que ha superado su margen de seguridad, resultando tóxica después de 30 días.

**Toxicidad fetal:** Efectos adversos producidos por sustancias químicas que con frecuencia llevan al desarrollo de malformaciones fetales.

**Toxicidad sistémica:** Término empleado cuando un compuesto provoca efectos sobre un órgano o aparato del organismo distante del punto de administración o de la zona de exposición.

**Toxicidad subaguda:** Es el resultado de la ingestión o absorción de una cantidad relativamente importante de una sustancia que ha superado su margen de seguridad, resultando tóxica entre ocho a 30 días.

**Unión fármaco-receptor:** Es generalmente por enlace iónico y es reversible. Aunque a veces puede ser irreversible (antibióticos que se unen a pared bacteriana). A veces el receptor no está en la membrana, sino en el citoplasma o núcleo, y tiene que atravesar la membrana para actuar (p. ej., hormonas esteroideas). Muchos fármacos no tienen un receptor específico, su acción es inespecífica sobre algún componente. También existen fármacos que no actúan sobre estructuras celulares, sino que actúan o interaccionan físico-químicamente sobre el medio.

**Vida media:** Es el tiempo que necesita la concentración plasmática o la cantidad del fármaco en el cuerpo, para disminuir a la mitad.

**Vida media metabólica (**sinónimo: **tiempo medio metabólico):** Tiempo requerido para que la mitad de la cantidad de una sustancia contenida en el cuerpo se transforme metabólicamente en un derivado (OMS, 1979).

**Volumen aparente de distribución (Vd):** Parámetro farmacocinético que relaciona la dosis administrada con la concentración plasmática resultante. Se considera al organismo como un único compartimiento homogéneo en el que se distribuye el fármaco.

**Xenobiótico:** Sustancia química que no es un componente natural del organismo a la cual está expuesto. Sinónimos: "medicamento", "sustancia o compuesto extraño", "sustancia o compuesto exógeno".

**Yatrogenia:** Estado anormal o alterado debido a la actividad del médico u otro personal autorizado. En algunos países, el término tiene una connotación legal al referirse a una situación resultante de un "tratamiento indebido o erróneo".

# Índice alfabético


**A**

Ablandamiento, 346
Ácidos, 287, 509
  acetilsalicílico, 520
  clavulánico, 62
  cresílico, 297
  etílico, 290
  fólico, 515
  isopropílico, 290
  nalidíxico, 94, 125
  orgánicos, 657
  oxolínico, 94, 124
  pipemídico, 94
Acuífero, 346
Adenovirus, 629
ADI, 496
Aditoprim, 180, 183, 193
Adsorción, 346
Aereación, 347
Agente estirilizante, 272
Agentes tensoactivos, 280
β-Agonistas adrenoceptores, 677
Agua
  calidad, 321
  características físicas, 324
  características microbiológicas, 325
  características químicas, 325
  consumo en aves, 318
  planta potabilizadora, 334
  tratamiento de agua, 333
  uso avícola, 316
Alcalosis respiratoria, 507
Alcoholes, 289
Aldehídos, 291
Algas, 639
Ambroxol, 674
Amikacina, 16, 134
Aminoglicósidos, 16, 132, 205, 494
Amitraz, 421
Amoxicilina, 12, 56, 62, 64, 65
Ampicilina, 62, 65
Amprolio, 431
Anemia infecciosa aviar, 626
Anfóteros, 281
Anillo policíclico naftacenocarboxamida, 79
Aniónico, 281
Antibacteriano, diagnóstico, 26
Antibacterianos, 472
  alternativas, 524
    ácidos orgánicos, 532
    anticuerpos específicos, 527
    bacteriófagos, 525
    bacterocinas, 524
    cloratos, 527
    extractos de plantas, 527
    interferón de pollo, 526
    péptidos con actividad antimicrobiana, 524
  aplicación metafiláctica, 27
  biodisponibilidad, 44, 471
  concentración-dependientes, 56
  consideraciones, 30
  efecto posantibiótico, 58
  eficacia, 42
  en avicultura, consideraciones prácticas y farmacológicas, 25
  tiempo de retiro, 43
  tiempo-dependientes, 55
  toxicidad, 42
  viabilidad química, 44
Antibiótico, 359
  bombas de eflujo, 473
  promotores del crecimiento, 359
Antígenos, 602
Antimicrobiano, 489
  eficacia, 16
  farmacología en aves, 33
  resistencia, 207
Antimuscarínicos, 677
Antisepsia, 255
Antiséptico, 255
  colorantes antisépticos, 289
Aparato digestivo de aves, 644, 645
  esófago, 646
  estómago, 646
  inmunidad intestinal, 656
  intestino delgado, 647
  intestino grueso, 648
  lengua, 646
  microflora intestinal, 648
    exclusión competitiva, 650
  moco, 648
  pico, 646
  probióticos, 653
  soluciones laxantes, 661
Arprinocid, 452
Arsenicales, 447
Aspergilosis, 579
  *Aspergillus* sp, 580
  tratamiento, 581
Avicultura, 523
Avilamicina, 367

Avoparcina, 375
Azitromicina, 154

**B**

Bacitracina, 370
  de zinc, 370
  metilendisalicilato, 371
Bacterias
  bacterias gramnegativas, 267, 532
  bacterias grampositivas, 267, 524, 532
Bactericida, 255
Bacterinas, 624
Bacteriostático, 255
Bambermicina, 363
Baquiloprim, 180, 193
Bases, 510
Bencimidazoles, 394
Benzoato de bencilo, 427
Betaína, 520
Bicarbonato, 509-511, 516
Biodisponibilidad, 539, 537
  ensayo de, 539
Bioequivalencia, 536, 538
  análisis de varianza, 546
  área bajo la curva, 537, 545
  concentración máxima, 537
  cromatografía líquida, 539
  depuración total, 546
  ensayo de, 539
  evaluación *in vitro,* 539
  seguridad, 547
  tiempo de residencia medio, 546
  vida media, 546
  vida media de eliminación, 537
Bioseguridad, 217
  calidad del alimento, 224
  en el personal, 223
  estrés en las aves, 223
  factores de control, 220
    localización, 220
    naves, 220, 248, 249
  fallas en los sistemas de, 266
  plagas, 224
  programas de, 218
  restricción de acceso, 221
  vacunación, 248
Biotransformación, 19
  fármaco→metabolitos, 19
  fase I, 20
  fase II, 20
Bitionol, 414
Bloom de algas, 347
Bórax, 427
Bromhexina, 673
Bromuro de metilo, 288
Broncodilatadores, 676
Bronquitis infecciosa, 614
  vacunación, 614
Butóxido de piperonilo, 427

**C**

Cal viva, 285, 347
Calor, 272
  húmedo, 272
  seco, 272
Cambendazol, 396
*Campylobacter* sp, 70, 91, 101, 147, 524, 525, 527
*Candida albicans*, 525, 531, 638
Carbamatos, 417
Carbaril, 417
Carbón activo, 347
Catiónicos, 281
Causa-efecto, 587
Cefalexina, 8
Cefalosporina, 66, 205, 609
Cefotaxima, 66, 609
Ceftiofur, 67, 68, 609
Ceftriaxona, 66, 68, 609
Células M, 656
Cepa "F", 624
Cepa termosensible 6/85, 625
Cepa termosensible MS-H, 625
Cepa termosensible ts-11, 625
Cinética, 8
  de orden cero, 8
    medicamentos, 11
  de primer orden, 8
    medicamentos, 10
Cinoxacina, 94
Ciprofloxacina, 6, 94-98, 101, 102, 113
Ciromacina, 426
Clindamicina, 55, 171, 172
Cloranfenicol, 69, 203, 205, 207
Cloro, cloraminas, 331, 347, 621
  clorhexidina, 300
  clorinación, 329
  desinfección con cloro, 277
  desinfectantes clorados, 278-280
Clortetraciclina, 79, 81, 82, 87
Cloruro de etileno, 287
*Clostridium perfringens*, 209, 530, 531
*Clostridium* sp, 81, 147, 172
Coadyuvantes, 635
Coagulación, 347
  coadyuvante de, 347
  coagulante, 347
Coccidiosis, 428
  anticoccidianos, 427, 430
    fármacos, 430
  coccidias, ciclo, 428
  *Eimeria* sp, 427
*Codex alimentarius*, 490, 496
Coeficiente fenólico, 306
Cólera aviar, 616
  tratamiento concurrente, 618
  vacunación, 616

Concentración plasmática, 27
Contaminación, 255
del agua, 321
Contaminantes, 327
industria avícola, 327
Coriza infecciosa, 627
Corticosteroides, 508
Coumafos, 420
Cromo, 514
Cuaternarios de amonio, 282, 310
Curva concentración-tiempo, 15

**D**

Danofloxacina, 94, 96, 102, 109
Deet, 425
Derivados
alifáticos, 419
botánicos, 421
fenólicos, 419
heterocíclicos, 420
Desalinización, 347
Desaminosulfametacina, 187
Descontaminación, 255
Desinfección, 254, 255
de casetas, 249
de huevo en baño María, 304
de huevo en incubadora, 313
de utensilios, 256
específica, 270
evaluación con muestreo microbiológico, 309
evaluación en atmósfera de locales, 309
evaluación por agentes viricidas, 310
evaluación por compuestos cuaternarios de amonio, 310
evaluación por óxido de etileno, 310
niveles de, 257
Desinfectante, 254
agentes, 272
biodegradable, 299
características, 258
condiciones ambientales, 260
efecto residual, 261
eficacia, 258
espectros de acción, 267
evaluación, 304
impacto ambiental, 313
orgánico, 332
rotación, 312
soluciones, 304
utilización, 262
Desnitrificación, 347
Detergente, 255
usos, 256
Diaminopirimidinas, 179, 191
Diaveridina, 433
Diazinón, 420
Dicarboximida de *N*-octil-biciclohepteno, 426
Diclazuril, 449
Diclorofeno, 413
Diclorvos, 419
Difloxacina, 94, 120
Dimetroprim, 193
Di-*N*-propilisocincromeronato, 425
Dióxido de sulfuro, 288
Disofenol, 407
Dosificación, 28
Dosificación pulmonar, 669
Doxiciclina, 4, 81, 82, 83, 86, 88

**E**

Efectividad, 587
Efecto de la humedad relativa, 506
Efecto posantibiótico de antibacterianos, 58
Efecto posantibiótico leucocitario, 59
Eficacia, 587
Eficiencia, 587
Eflujo, 473
Efrotomicina, 374
Electrólitos, 516
ELISA, 620
Encefalomielitis aviar, 625
vacunación, 626
Endectocidas macrólidos, 408
Enfermedades infecciosas, 253
Enoxacina, 94
Enramicina, 375
Enrofloxacina, 6, 12, 30, 58, 94, 96, 100, 101, 102, 524, 670
Ensayos
cruzados, 541
periodo de lavado, 541
de biodisponibilidad, 539
de bioequivalencia, 539
Eritromicina, 4, 145, 172, 174, 205
*Escherichia coli*, 67, 70, 72, 81, 86, 90, 101, 174, 175, 194, 204, 209, 524, 531, 610, 648, 651, 658
Esparfloxacina, 94
Espiramicina, 161
Esporas
bacterianas, 267
de hongos, 267
Esterilidad, 254
Esterilización, 254
agentes esterilizantes, 272
evaluación de, en autoclave, 311
Estreptograminas, 205, 365
Estrés calórico, 505, 509
instalaciones, 513
intervención farmacológica, 513
soluciones, 512-513
Estrés en las aves, 223
Estudios especiales, 596
Estudios histopatológicos, 595
Estudios macroscópicos, 595
Etión, 419
Etopabato, 444
Eutroficación, 347

Evento adverso, 587
Expectorantes, 675
  eucaliptos, 676
  fenólicos, 676
  salinos, 675
Extractos de plantas, 527
  canela, 529
  clavo de olor, 531
  *curcuma longa*, 530
  hoja de laurel, 530
  jengibre, 532
  mecanismo de acción, 528
  pimienta negra, 531
  tomillo, 531

**F**

Factor de neutralización viral, 607
Falla terapeútica, 587
Familias antibióticas
  aminoglicósidos, 132
  betalactámicos, 55, 60, 203
  diaminopirimidinas, 179
  fenicoles, 69
  fluoroquinolonas, 94
  fosfomicina, 89
  lincosamidas, 142
  macrólidos, 142
  pleuromutilinas, 142
  polimixinas, 137
  quinolonas, 94
  sulfonamidas, 179
  tetraciclinas, 79
Farmacia-farmacognosia, 1
Fármaco, 472
  absorción, 7, 471, 542
  biodisponibilidad, 12
  combinación, 596
  compatibilidad, 44
  comportamiento de un, *in vitro*, 2
  de orden cero, 494
  de primer orden, 494
  distribución, en la fase de eliminación, 18
  dosificación, 491
    vida media de eliminación, 21
  eliminación, 542
  equivalente, 538
  nuevo, 592
  ph, modificación del, 10
  PK, 9, 590
  pKa, 9
  promotores de, 475
  pruebas de toxicidad, 593
  reacciones adversas, 598
  residuos, 489
  retiro, 491
  tiempo de eliminación, 491
  tiempo de retiro, 495
  transporte, 475
  velocidad de depuración en la sangre, 17
  vida media, 542
  vida media plasmática de eliminación, 16
  volumen de distribución, 13
Farmacocinética, 5, 491, 544
  comportamiento, 542
  compartimental, 491
  depuración, 494
  en aves, 1
  estudios, 590
  modelos, 6
  volumen de distribución, 494
Farmacodinamia, 4
Farmacoepidemiología, 588
Farmacología clínica, 2
Farmacovigilancia (FV), 586
  bases de datos, 589
  descubrimiento de medicamentos, 591
  en avicultura, 586
  estudios de farmacocinética, 590
  perspectivas, 598
  prácticas de, para la industria farmacéutica, 600
  programas de, 589
  reacciones adversas, 598
Febantel, 401
Fenbendazol, 397
Fenicoles, 55, 69
Fenol, 295
Fenotiazina, 391
Fenoximetilpenicilina, 65
Fentión, 420
Fipronil, 415
Flavomicina, 661
Floculación, 347
Florfenicol, 5, 16, 70, 71, 76, 77, 194
Flubendazol, 400
Fluconazol, 581
Flumequina, 94, 123
Fluoroquinolonas, 6, 94, 203, 587
Formaldehído, 292
Formaleína, 291
Formalina, 621
Formamidinas, 421
Formato oficial para la notificación, 588
Fosfomicina, 55, 89
Fosmet, 420
Fructooligosacáridos, 658
Fumigación, 256
  de huevos incubados, 294
  nebulización final, 256
Fungicidas, evaluación, 311
Furaltadona, 30

**G**

Gatifloxacina, 95, 96
Gemifloxacina, 95
Genérico intercambiable, 588
Gentamicina, 2, 55, 134, 491, 492, 609
Glicoproteínas, 655
Grepafloxacina, 95

Griseofulvina, 581
Gumboro, enfermedad de, 603, 618
  vacunación, 620

**H**

*Haemophilus* sp, 70, 72, 81, 91
Halofuginona, 432
Halquinol, 375
Henderson-Hasselbach, 9, 10
Hexaclorofeno, 414
Hidratos de carbono clorados, 421
Hidróxido de calcio, 285, 347
Higromicina B, 407
Hiperventilación, 506
Hipoclorito de sodio, 277
Hipopotasiemia, 507
Hipoxemia, 505
Hisopo, método, 309
Hongos, 271

**I**

Ibuprofeno, 12
Imidazotiazoles, 402
Imputabilidad, 588
Índice de Langelier, 347
Infecciones respiratorias, 663
  fármacos, 672
Influenza aviar, 627
Influjo, 473
Inmunidad pulmonar, 668
Interacción medicamentosa, 45
  consecuencias de interacción, 46
  de carácter farmacocinético, 46
  de carácter farmacodinámico, 46
  mecanismo de producción, 46
  sitio de interacción, 46
Ionóforos 5, 372
  poliéteres, 433

**J**

Josamicina, 163

**K**

Ketoconazol, 486
Kitasamicina, 165

**L**

Laringotraqueítis, 610
Lasalocida, 178
Lavado por retroceso, 347
Leucosis linfoide, 628
Levamisol, 402, 468
Levofloxacina, 94, 96, 99
Limpieza, 255
Lincomicina, 55, 169
Lincosamidas, 142, 205
Lixiviación, 347
Lomefloxacina, 94, 102
Luz ultravioleta, 314, 332

**M**

Macrólidos, 55, 142
  con 15 átomos, 154
  con 16 átomos, 156
  otros, 165
Mananooligosacáridos, 658
  función inmune, 659
  integridad de la mucosa, 660
Mananos, 658
Marbofloxacina, 94, 121
Marek, 270, 608
  vacunación, 609
Mebendazol, 397
Medicación, 336
  vía agua de bebida, 340
  vía alimento, 346
  vía oral, 338
Medicamentos
  biodisponibilidad, 537
  bioequivalentes, 544
  de uso aviar, 504
  descubrimientos de, 591
  *dossier,* 539
  incompatibilidad fisicoquímica, 47
  manejo de, en avicultura, 498
    incumplimiento de normas sanitarias, 498
    información errónea, 498
    uso empírico, 498
  originales, 536
  reacción adversa, 588
  similares, 536
Melatonina, 515
Mercurio, 288
Metabolismo, 19
Metabolito de furazolidona, 497, 523
Metilxantinas, 676
Metiridina, 410
Micoplasmosis aviar, 624
Micosis, 579
  aspergilosis, 579
  moniliasis, 582
  mucormicosis intestinal, 583
Minociclina, 82
Monensina, 178
Moniliasis, 582
  *Candida* sp, 582
  prevención y tratamiento, 583
Morantel, 406
Moscas, 236
  métodos de control, 236
    control biológico, 238
    control mecánico, 240
    control químico, 240
Moxifloxacina, 95, 96, 99
MRL, 496
Mucinas, 655

Mupirocin, 375
Murcomicosis intestinal, 583
*Mucoracea* sp, 583
solución de sulfato de cobre, 584
tratamiento, 584
Mutaciones, 199, 200
naturalmente resistentes, 199
resistencia absoluta, 199
resistencia relativa o intermedia, 199
sensibles, 199
tolerancia antibiótica, 199
*Mycoplasma gallisepticum*, 174, 179, 212, 624
*Mycoplasma* sp, 70, 81, 86, 99, 191

**N**

Narasina, 178
Naves
diseño de, 220
perfiles de, 248
procedimientos de desinfección, 249
Nebulización final, 256
Newcastle
vacunación, 613
virus, 255, 271, 604, 610
Nicarbazina, 442
Niclosamida, 411
Nistatina, 583
Nitrobenzamidas, 447
NOEL, 495
Norfloxacina, 94, 96, 101, 115
Notificación, 588
espontánea, voluntaria u obligatoria, 588

**O**

Ofloxacina, 94, 96, 102, 118, 212
Oleandomicina, 150
Oligosacáridos, 658
Organofosforados, 406, 418
Ormetoprim, 180, 183, 193
Ósmosis inversa, 347
Oxacilina, 205
Oxfendazol, 398, 399
Oxidación, 347
Óxido de etileno, 298
Oxitetraciclina, 4, 5, 81, 82, 86, 87, 88, 194

**P**

Parámetro "p", 546
Parasitismo, 377
Parásito, 377
biología, 382
blanco farmacológico, 380
dependencia metabólica, 378
ectoparásitos, 415
en las aves, 384
fármacos antihelmínticos, 389
genética, 382
helmintos, 387
insecticidas para parásitos, 415
resistencia a los parasiticidas, 382
reguladores de crecimiento en insectos, 425
repelentes, 425
soluciones rápidas, en aves de traspatio, 463
tipos de, 380
Parbendazol, 399
*Pasteurella multocida*, 70, 147, 174, 175, 209,255
*Pasteurella* sp, 70, 72, 81, 87, 91
Patología clínica, 596
Pefloxacina, 102
Penicilinas, 60, 205
V potásica, 8
Peróxido, 299
Piperazina, 392
Pirantel, 404
Piretrinas, 422
Piretroides, 423
de cuarta generación, 425
de primera generación, 424
de segunda generación, 424
de tercera generación, 424
Plagas, 224
moscas, 236
mosquitos, 247
roedores, 225
Plásmidos, 202
Pleuromutilinas, 142, 173
Plumbosolvencia, 347
Polimixinas, 137
B, 140
E (colistina), 140
Praziquantel, 412
Probióticos, 359, 653
Promotores del crecimiento, antibióticos, 352
ácidos órgánicos, 356
arsenicales orgánicos, 360
enzimas, 357
extractos vegetales, 359
prebióticos, 359
probióticos, 359
simbióticos, 359
Ptalilsulfacetamida, 184
Ptalilsulfatiazol, 184

**Q**

Quinolonas, 94, 450, 472
Quinoxalinas, 374

**R**

Radiación, 273
Radiación ionizante, 273
Radiación ultravioleta, 273
Reacción adversa a medicamentos, 588
Reducción, 347
Resistencia bacteriana, 27, 197
a diversos antibióticos, 199
mecanismos bioquímicos implicados, 202
mutaciones, 199

Resistencia bacteriana, observaciones, 210
Respiración en las aves, 666
  dosificación pulmonar, 669
  inmunidad pulmonar, 668
  mecánica respiratoria, 666
  surfactante, 667
  transporte de $O_2$, 667
Robenidina, 371, 441
Rodac, procedimiento, 308
Roedores, 225
  estrategias para evitar los, 232
  métodos de control, 233
Rotenona, 421
Roxarsona, 448
Roxitromicina, 152

**S**

Salinomicina, 178
*Salmonella enteritidis*, 621, 622
*Salmonella gallinarum*, 623
*Salmonella pullorum*, 623
*Salmonella* sp, 70, 81, 91, 209, 214, 271, 524, 525, 527, 651
*Salmonella typhimurium*, 623, 650
Salmonelosis, 621
  vacunación, 622
Salud respiratoria en aves, 664
  anatomía, 664
  factores dañinos, 664
  fármacos, 672
  fisiología, 664
  respiración, 666
  secreciones respiratorias, modificadores, 672
Sanitización
  del agua, 256
  del agua de bebida, 256, 329
  del aire, 257
Sanitizante, 254
Sarafloxacina, 94, 119
Seguridad, 589
Selenio, 515
Séptico, 254
Síndrome de caída de producción de huevo, 627
Síndrome del hidropericardio, 629
Sobremedicación, 30
Soluciones
  astringentes, 677
  de aminoácidos, 519
  de sucrosa, 519
  de sulfato de cobre, 584
  de vitaminas y electrólitos, 519
Soluciones laxantes, 661
  solución de melazas, 661
  solución de sal Epsom, 661
  terapia con aceite de ricino, 662
Sosa, 286
*Staphyloccocus aureus*, 91, 173, 175, 207, 525, 531, 638
*Staphylococcus* sp, 70, 147, 172, 174
*Streptococcus* sp, 81, 91, 147, 172, 174
Submedicación, 30
Sulfacloropiridacina sódica, 180, 185
Sulfadiacina, 185
  con trimetoprim, 457
Sulfadimetoxina, 185, 188, 193, 455
  con ormetoprim, 458
Sulfadimidina, 456
Sulfaguanidina, 180, 184
Sulfameracina, 185
Sulfametazina, 181, 185, 187, 455
Sulfametoxazol, 22, 185, 194
Sulfamonometoxina, 189
Sulfaquinoxalina, 185, 191, 455
  con trimetoprim, 457
Sulfas sistémicas, 8
Sulfasuccidina, 184
Sulfatiazol, 185
Sulfonamidas, 10, 55, 86, 179, 452-458, 495
  efectos adversos, 186
  mecanismo de acción, 182
  resistencia a, 183
  sinergia en aves, 193

**T**

Temafloxacina, 94
Tenosinovitis aviar, 626
Termorregulación, 506
Tetraciclinas, 5, 55, 79, 203
Tetrahidropirimidinas, 404
Tetramisol, 403
TGI, 8
Tiabendazol, 400
Tiamulina, 5, 86, 127, 173, 175, 458
Tianfenicol, 5, 16, 70, 71, 77
Tilmicosina, 166
Tilosina, 86, 156, 174, 175, 647
Tiopeptín, 374
Toltrazuril, 450
Toxicidad, pruebas de, 593
Toxicología, 5
Trimetoprim, 22, 47, 180, 183, 188, 191, 193, 195, 214
Troleandomicina, 151
Trometamina, 91
Trometamol, 91, 93
Trovafloxacina, 95
Tubo gastrointestinal, 8, 471

**U**

Ultravioleta, luz, 314, 332

**V**

Vacunación, 248, 253, 602
  para anemia infecciosa aviar, 626
  para bronquitis infecciosa, 614
  para cólera aviar, 616
  para coriza infecciosa, 627
  para encefalomielitis aviar, 626

para enfermedad de Marek, 609
para enfermedad de Newcastle, 612
para influenza aviar, 628
para laringotraqueítis, 611
para *Salmonella*, 622
para tenosinovitis aviar, 626
para viruela aviar, 611
programa de, 603
Vacunas, 253
aplicación, 606
atenuación, 607
de Marek, 603, 604, 609
de microorganismos "muertos", 606
de recombinantes moleculares, 606
inactivadas, 606
vivas, 606
atenuadas, 623
factor de neutralización viral, 607
Vectores
control de, 256
Virkon, 303
Viruela aviar, 611
Virus
anticuerpo, 608
de influenza aviar, 267, 271
de la viruela aviar, 271
de Newcastle, 255, 271, 613
enterovirus y adenovirus, 271
Vitaminas, 549
A, 550
cinética, 551
deficiencia, 552
equivalencias, 551
funciones, 551
indicaciones, 551
toxicidad, 552
C, 514, 515, 560
funciones, 560
D, 552
deficiencia, 554
funciones, 553
toxicidad, 554
vitamina $D_3$, 553
del complejo B, 562
colina, 578
vitamina $B_1$, 562
vitamina $B_2$, 565
vitamina $B_3$, 567
vitamina $B_5$, 570
vitamina $B_6$, 571
vitamina $B_8$, 573
vitamina $B_9$, 575
vitamina $B_{12}$, 576
E, 515, 554
deficiencia, 556
funciones, 555
toxicidad, 556
K, 556
cinética, 558
familias, 557
funciones, 558

**X**

Xerófilas, plantas, y betaína, 520

**Y**

Yodo, 273, 332
preparados de, 274
yodóforos, 274
yodopovidona, 275

**Z**

Zinc, 519